

BETA-ENDORPHIN-SERUM-SPIEGEL BEI OPERATIONEN
AM OFFENEN HERZEN
- BEZIEHUNGEN ZU POSTOPERATIVEN PSYCHOSEN -

Alfred Büchler

1985

*Gess
München*

Aus der Nervenklinik der Universität München

Direktor: Prof. Dr. med. H. Hippius

BETA-ENDORPHIN-SERUM-SPIEGEL

BEI OPERATIONEN AM OFFENEN HERZEN

- BEZIEHUNGEN ZU POSTOPERATIVEN PSYCHOSEN -

Inaugural - Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde in

der Zahnheilkunde an der

Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

Alfred Büchler

aus

Heimertingen

1985

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der
Universität München

Berichterstatter:	Prof. Dr. med. M. Ackenheil
Mitberichterstatter:	Prof. Dr. med. H. Hippus
Dekan:	Prof. Dr. med. W. Spann

Tag der mündlichen Prüfung: 28. Januar 1986

I N H A L T S V E R Z E I C H N I S

1.	THEORETISCHE GRUNDLAGEN	1
1.1	<u>Das endogene Opiatsystem und seine Bedeutung für die Psychiatrie</u>	1
1.1.1	Die Opiatrezeptoren und ihre endogenen Liganden	1
1.1.2	Die analgetische Potenz von Beta-Endorphin	8
1.1.3	EEG-Veränderungen durch Beta-Endorphin	10
1.1.4	Neuroendokrine Effekte von Beta-Endorphin	11
1.1.5	Die Endorphin-Hypothese bei Schizophrenie	14
1.1.6	Methodik der Messung von Beta-Endorphin in Körperflüssigkeiten	15
1.1.7	Die psychotrope Wirkung von Opiatagonisten	18
1.1.8	Die psychotrope Wirkung von Opiatantagonisten	20
1.1.9	Beta-Endorphinspiegel im Plasma oder Liquor bei Schizophrenie	23
1.1.10	Beta-Endorphinspiegel im Plasma oder Liquor bei Depression	27
1.1.11	Die Rolle der Endorphine bei Einwirkung von Stressoren	30

1.2	<u>Psychopathologische Auffälligkeiten nach Operationen am offenen Herzen</u>	33
1.2.1	Klassifikationen postoperativer psychopathologischer Auffällig- keiten in der Herzchirurgie	33
1.2.2	Somatische Prädiktoren, operative Variable und psychologische Bedin- gungen für psychopathologische Auffälligkeiten nach Operationen am offenen Herzen	38
1.2.3	Inzidenz psychopathologischer Auffälligkeiten nach Operationen am offenen Herzen	42
1.2.4	Manifestation und Dauer postopera- tiver psychischer Störungen	45
1.3	<u>Problemstellung und Zielsetzung der Arbeit</u>	46
2.	METHODIK	48
2.1	<u>Patientenkollektiv</u>	48
2.2	<u>Vorgehen</u>	49
2.3	<u>Bestimmung der Serumkonzentration von Beta-Endorphin</u>	49
2.4	<u>Kardiovaskuläre Parameter</u>	50
2.5	<u>Psychiatrische Erhebungen</u>	52

3.	ERGEBNISSE	53
3.1	<u>Häufigkeit postoperativer psychopathologischer Auffälligkeiten</u>	53
3.2	<u>Dauer postoperativer psychopathologischer Auffälligkeiten</u>	54
3.3	<u>Beziehungen zwischen prä- und postoperativem psychopathologischem Befund</u>	57
3.4	<u>Auswertung der β-Endorphin-Werte</u>	57
3.5	<u>Beziehungen zwischen β-Endorphin-Serum-Werten und psychopathologischen bzw. psychologischen Variablen</u>	65
3.6	<u>Auswertung der kardiovaskulären Parameter</u>	66
4.	DISKUSSION	69
4.1	<u>Kritische Betrachtungen zu Methodik und Patientenauswahl</u>	69
4.2	<u>Häufigkeit postoperativer psychopathologischer Auffälligkeiten</u>	70

4.3	<u>Dauer und Auftreten postoperativer psychopathologischer Auffälligkeiten</u>	71
4.4	<u>Beziehungen zwischen prä- und postoperativem psychopathologischem Befund</u>	72
4.5	<u>Beta-Endorphin-Werte</u>	73
4.6	<u>Auswertung kardiovaskulärer Parameter; Beziehungen der situativen und operativen Variablen zum postoperativen psychopathologischen Befund</u>	77
5.	ZUSAMMENFASSUNG	79
6.	LITERATURVERZEICHNIS	81

1. THEORETISCHE GRUNDLAGEN

1.1 Das endogene Opiatsystem und seine Bedeutung für die Psychiatrie

1.1.1 Die Opiatrezeptoren und ihre endogenen Liganden

Bereits vor ca. 30 Jahren stellten BECKETT und CASY (6) die Hypothese auf, daß das weite Spektrum des Verhaltens und die physiologische Wirkung von Opiaten über einen Rezeptormechanismus vermittelt wird.

1973 konnten dann drei unabhängig voneinander arbeitende Forschergruppen bzw. Forscher, der Schwede TERENIUS (116), die Amerikaner PERT und SNYDER (93), sowie die amerikanische Gruppe um SIMON (111) Strukturen in Rattenhirnhomogenaten nachweisen, die eine hohe Bindungsaffinität zu Opiaten besitzen. SIMON et al. (111) führten den Nachweis der stereospezifischen Bindung von ^3H -Etoprophen, TERENIUS (116) verwendete dazu ^3H -Dihydromorphen, PERT und SNYDER (93) ^3H -Naloxon. Diese radioaktiv markierten Opiate konnten durch steigende Konzentrationen von unmarktierten Substanzen verdrängt werden. Um jedoch einen aktiven Rezeptor nachzuweisen, reichen stereospezifische Bindung und Konkurrenzreaktion nicht aus, vielmehr muß seiner Bindungsqualität und seiner biologischen Aktivität in der selben Gewebepreparation Rechnung

getragen werden.

Dieser Nachweis gelang SNYDER (112). Die Opiat bindenden Strukturen wurden Opiatrezeptoren genannt. Diese Entdeckung legte die Vermutung nahe, daß im Organismus auch endogene Liganden der Opiatrezeptoren vorhanden sein müssen. Demzufolge müßte der menschliche Organismus dem Morphinum oder den Opiaten ähnliche Stoffe synthetisieren.

Eine intensive Suche nach diesen endogenen Liganden war erstmals 1975 erfolgreich. HUGHES et al. (48) isolierten zwei Substanzen mit Opiataktivität. Diese Pentapeptide, die sich lediglich in ihrer terminalen Aminosäure unterschieden, wurden Methionin - Enkephalin und Leucin - Enkephalin genannt. Dabei handelt es sich um folgende Aminosäuresequenz: $\text{H}_2\text{N} - \text{Tyr} - \text{Gly} - \text{Gly} - \text{Phe} - \text{Leu} - \text{COOH}$ für Leucin - Enkephalin und $\text{H}_2\text{N} - \text{Tyr} - \text{Gly} - \text{Gly} - \text{Phe} - \text{Met} - \text{COOH}$ für Methionin - Enkephalin. Es wurde der Begriff der Endorphine geprägt, von "endogenous morphinum-like substances". Unter dieser Bezeichnung werden alle Substanzen zusammengefaßt, die spezifisch von Opiatrezeptoren gebunden werden.

Kurz nach der Entdeckung der Enkephaline wurde von LI und CHUNG (67) aus Kamelhypophysen ein Peptid mit 31 Aminosäuren isoliert, das Opiataktivi-

tät aufwies. Die Substanz erhielt die Bezeichnung Beta - Endorphin (β - End).

LING et al. (69) gelangen unabhängig davon die Isolation von drei Peptiden aus hypothalamo-neurohypophysärem Extrakt von Schweinen und bestimmten von einem dieser Peptide die Aminosäuresequenz. Es handelte sich um ein Fragment von Beta-Lipotropin (β -LPH), einem Hormon des Hypophysenvorderlappens, dessen genaue Wirkungsweise noch nicht endgültig geklärt ist. Dieses Fragment, das der Aminosäuresequenz 61-76 von β -LPH entsprach, wurde Alpha-Endorphin (α -End) genannt. Die beiden anderen Peptide, Gamma-Endorphin (γ -End) und Delta-Endorphin (δ -End) zeigten sich zu β -LPH 61-77 und β -LPH 61-87 identisch.

Beta-Endorphin, das die Sequenzfolge 61-91 von Beta-Lipotropin besitzt, wurde unabhängig von den bereits erwähnten Untersuchungen von BRADBURY et al. (13) in London am National Institute for Medical Research isoliert und bezüglich der Aminosäuresequenz bestimmt. Beta-Endorphin wurde in dieser Studie als Lipotropin-C-Fragment bezeichnet, da Beta-Endorphin die terminale Carboxylgruppe von β -LPH enthält. Von den beiden zuerst isolierten Endorphinen Methionin-Enkephalin und Leucin-Enkephalin weist Methionin-Enkephalin mit β -LPH überein-

stimmende Aminosäuresequenzen auf. Schon HUGHES et al. (48) erkannten, daß die Sequenz von Methionin-Enkephalin mit den Aminosäuren 61-65 von β -LPH übereinstimmt.

Die Tatsache, daß sich die Aminosäuresequenzen all dieser Endorphine in der Struktur von β -LPH wiederfinden, legt den Schluß nahe, β -LPH als das Prohormon der Endorphine anzusehen. Nach GUILLEMIN (41) stellt β -LPH das erste Prohormon dar, dessen Teilstücke verschiedene physiologische Funktionen besitzen. An einem Versuch mit Ratten wies er die gemeinsame Sekretion von Beta-Endorphin und ACTH. (Adreno-Cortico-Tropes Hormon) als Streßantwort nach. Beta-Endorphin und ACTH wurden beide gemeinsam und in äquimolarem Verhältnis von der Hypophyse ausgeschüttet. Eine Hypophysektomie unterband die Streßantwort. Adrenalektomie bewirkte eine Zunahme der Endorphin- und ACTH-Ausschüttung, die Gabe von Dexamethason unterdrückte die Sekretion beider Peptide. Dies deutet auf einen gemeinsamen Feed-back-Mechanismus von Beta-Endorphin und ACTH hin.

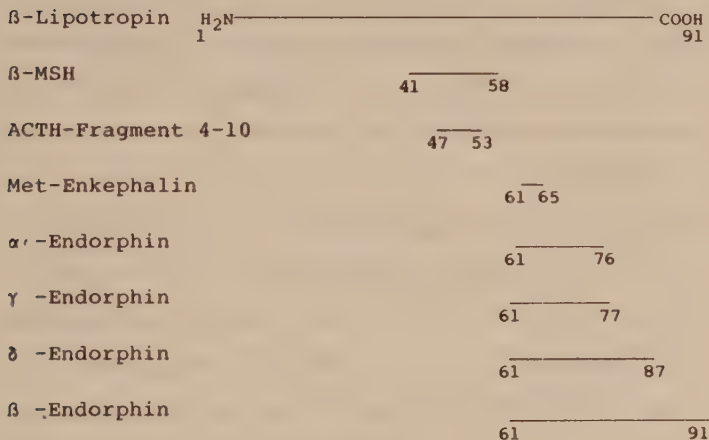
Der Sekretionsmechanismus von ACTH und Beta-Endorphin, die Kenntnis, daß ACTH und β -MSH (Melanozytenstimulierendes-Hormon) in den selben Zellen gefunden werden, sowie das Vorkommen von β -MSH und β -LPH in der pars intermedia der Hypophyse,

nährten die Spekulation, daß β -LPH, β -MSH und ACTH eine gemeinsame Vorstufe besitzen.

Den Zusammenhang zwischen β -LPH, das 91 Aminosäuren aufweist und kleineren biologisch aktiven Peptiden zeigt Abbildung 1.

Abb. 1

Die Beziehung von β -LPH zu biologisch aktiven Peptiden bezüglich der Aminosäuresequenz



β -MSH entspricht der Aminosäuresequenz von β -LPH 41-58,

ACTH 4-10 hat die Reihenfolge von β -LPH 47-53, Met-Enkephalin weist die selbe Sequenz wie β -LPH 61-65 auf,

α -Endorphin ist identisch mit der Aminosäurefolge von β -LPH 61-76,

γ -Endorphin zeigt die Folge wie β -LPH 61-77,

δ -Endorphin stimmt in der Aminosäurefolge mit β -LPH 61-87 überein,

β -Endorphin besitzt die identische Sequenz wie β -LPH 61-91.

Die Hypothese einer gemeinsamen Vorstufe von ACTH und β -Lipotropin bestätigen MAINS et al. (72), die in Tumorzellen von Mäusehypophysen ein Molekül nachwiesen, das sowohl auf Antisera gegen ACTH als auch gegen Endorphine ansprach. Dieses Molekül, das "Pro-Opiocortin", wird als gemeinsame Ausgangssubstanz für ACTH, β -Lipotropin und β -Endorphin angesehen.

Beta-Endorphin wird vermutlich zusammen mit ACTH in der Hypophyse synthetisiert und sezerniert. Dafür spricht der selbe Feed-back-Mechanismus, die Speicherung von β -Lipotropin, ACTH, β -Endorphin und β -MSH in den selben Zellen der pars intermedia und pars distalis der Hypophyse sowie im Hypophysenvorderlappen. Die Beobachtung, daß die Zugabe von CRF (Corticotropin-releasing-factor) zu einer Gewebekultur von Adenohypophysenzellen die Ausschüttung von ACTH und β -Endorphin stimulierte, unterstützt ebenfalls die Ansicht eines gemeinsamen und identischen Regulationsmechanismus bezüglich Sekretion und Biosynthese (41).

Eine weitere Quelle für Endorphine im Gehirn fanden JEFFCOATE et al. (54), die Beta-Endorphin auch in der Cerebrospinalflüssigkeit nachwiesen. Da jedoch nach GUILLEMIN (41) Beta-Endorphin nicht in genügend hoher Konzentration die Blut-Hirn-Schranke überwinden kann, dürfte eine von der Hypophyse unabhängige Endorphinsynthese stattfinden. Die höchste Konzentration an Beta-Endorphin schreibt GUILLEMIN (41) der Hypophyse, im speziellen der Adenohypophyse, der pars intermedia und der pars distalis zu. Im Gehirn sind die Endorphine weitgehend auf den Hypothalamus, Bereiche um die Commissura anterior, die in den Thalamus reichen und auf Bezirke um das Periaqueductale Grau begrenzt. Beta-Endorphin wird ebenfalls von spezialisierten Zellen des Gastrointestinaltraktes und des Pankreas sezerniert. Relativ hohe Konzentrationen von Beta-Endorphin und ACTH wurden auch in der Amnionflüssigkeit gefunden. Ob jedoch das Beta-Endorphin von der Mutter, dem Fetus oder von der Placenta abgegeben wird, ist noch nicht bekannt.

Die Kompliziertheit des endogenen Opiatsystems, die Vielfalt der natürlich vorkommenden Liganden und das weite pharmakologische Wirkungsspektrum legten den Gedanken nahe, daß die unterschiedlichen Wirkungen der Opiate durch verschiedene Rezeptortypen vermittelt werden. Diese Interpretation

im Lichte der Rezeptorspezifität von MARTIN et al. (73), die die Wirkung von Opiaten und Opiat-Antagonisten an unbehandelten und morphiumpabhängigen Hunden untersuchten, schlägt drei Klassen von Opiatrezeptoren vor: μ , σ und κ . Er bezeichnete die Rezeptortypen nach ihren spezifischen Agonisten, nämlich μ für Morphin, σ für SKF 10,047 und κ für Ketocyclacocin. Beta-Endorphin scheint eine hohe Bindungsaffinität für alle drei Rezeptortypen zu besitzen, wogegen das Affinitätsspektrum von Morphin in Richtung μ -Rezeptor und das der Enkephaline in Richtung σ -Rezeptor liegt (70, 118). Der σ -Rezeptor mag für die Vermittlung der halluzinogenen und dysphorischen Wirkung von bestimmten, mit den Opiaten in Beziehung gebrachten Substanzen wie den Derivaten von Cyclacocin verantwortlich sein (73). Für das Verständnis und den Zusammenhang der existierenden Hypothesen in Bezug auf Psychosen mag die Verwicklung des σ -Rezeptors in die Wechselwirkung zwischen Opiat- und Dopaminsystem, sowie zwischen Opiat- und Noradrenalinssystem von Bedeutung sein (73, 128). Die Opiatantagonisten Naloxon und Naltrexon gelten nach MACKAY (71) als relativ selektiv für den μ -Rezeptor.

1.1.2 Die analgetische Potenz von Beta-Endorphin

Die Endorphine weisen pharmakologische Parallelen

zu den pflanzlichen Opiaten auf, die bekannterweise nach Applikation Analgesie, Toleranz und Abhängigkeit hervorrufen (71).

GUILLEMIN (41), der bei Beta-Lipotropin keine Opiataktivität feststellte, schreibt den Enkephalinen, Alpha- und Gamma-Endorphin, auf molarer Basis eine Aktivität entsprechend dem Morphinium zu. Beta-Endorphin bezeichnet er um den Faktor zehn potenter als Morphinium. Die analgetische Wirkung zeigte sich jedoch nur nach intracerebraler Beta-Endorphingabe. An Versuchstieren bewirkte Alpha-Endorphin eine vorübergehende Analgesie bezüglich Kopf und Hals von 15 bis 30 Minuten, Beta-Endorphin eine tiefe Analgesie von 3 bis 4 Stunden, die den gesamten Körper betraf.

WANG et al. (126) stellten nach intrathekaler Morphiniuminjektion bei acht Patienten mit schwierig zu behandelnden Schmerzzuständen Schmerzfreiheit fest. Die Dauer der Schmerzfreiheit war dabei kürzer als bei der beobachteten Analgesie nach Beta-Endorphingabe.

OYAMA et al. (90) berichten von einem tiefen analgetischen Effekt von Beta-Endorphin nach intrathekaler Gabe der Peptide mittels Lumbalpunktur bei 14 Patienten mit schwer zu behandelnden Schmerzzuständen in fortgeschrittenem Krebsstadium. Eine verlängerte Dauer der Schmerzfreiheit beobachteten

OYAMA et al. (91) bei 14 Entbindungen. Die Patientinnen erhielten eine intrathekale Beta-Endorphininjektion von 1 mg. Die Analgesie trat nach ca. 3 Minuten ein und hielt zwischen 12 und 32 Stunden an.

Aus diesen Studien ist ersichtlich, daß der Rezeptormechanismus für exogene und endogene Opiate höchstwahrscheinlich nicht identisch abläuft, wohl aber eine intrathekale Beta-Endorphingabe nötig ist, um eine analgetische Wirkung zu erzielen.

1.1.3 EEG-Veränderungen durch Beta-Endorphin

Die Wirkung von Morphin auf die EEG-Aktivität (EEG = Elektroencephalogramm) wurde bereits 1954 von WINKLER (130) beschrieben. Die akute Zunahme der α -Aktivität des EEG, die sowohl durch Morphin als auch durch Beta-Endorphin hervorgerufen wird, mag gegenüber dem weiten übrigen Wirkungsspektrum zweitrangig erscheinen. Jedoch dürfte der direkte Effekt von beiden Substanzen auf zentrale Opiatrezeptoren eine einleuchtende Erklärung und wichtige Erkenntnis darstellen (94). Die Tatsache, daß das Analogon zu Met-Enkephalin, FK 33-824 ebenfalls eine Zunahme der α -Frequenz des EEG bewirkt, gilt nach KREBS und ROUBICEK (61) als weiterer Beweis, daß diese Wirkung von zentralen Opiatrezeptoren vermittelt wird.

PFEFFERBAUM et al. (94) beobachteten die EEG-Veränderungen nach Beta-Endorphin und Morphiumsulfatgaben bei Schizophrenie. Nach den Injektionen von 10 mg Morphiumsulfat bzw. 20 mg Beta-Endorphin zeigten sich in dieser doppelblind geführten Studie Abweichungen im α -Frequenzbereich. Der α -Frequenzbereich liegt in der Norm bei 8-12Hz (Hertz). Die durch Morphiumsulfat rapide erhöhte α -Aktivität blieb für ca. 50 Minuten bestehen. Beta-Endorphin verursachte eine ähnliche, aber raschere Zunahme der α -Aktivität, die jedoch nur ca. 30 Minuten andauerte.

1.1.4 Neuroendokrine Effekte von Beta-Endorphin

Die Vielfalt des endogenen Opiatsystems spiegelt sich auch in seinen neuroendokrinen Effekten wieder. Die gemeinsame Freisetzung von Beta-Endorphin und ACTH aus der Hypophyse, Interaktionen zwischen dem endogenen Opiat- und Dopaminsystem sowie zwischen dem Opiat- und dem noradrenergen System wurden bereits in Abschnitt 1.1.1 erwähnt.

Met-Enkephalin und Beta-Endorphin bewirken nach Studien einiger Forschungsgruppen eine Stimulation der Prolaktinfreisetzung bei Ratten (105,23). Morphinum und Methadon erhöhen nach TOLIS et al. (121) und GOLD et al. (38) den Prolaktinspiegel

im Serum des Menschen. BERGER und BARCHAS (8) führten eine placebokontrollierte Kreuzstudie unter Doppelblindbedingungen bei depressiven Patienten durch. In dieser Untersuchung folgten auf die Beta-Endorphininjektion erhöhte Prolaktinspiegel. Gemäß einer Studie von CATLIN et al. (18) besitzt intravenös verabreichtes Beta-Endorphin die Fähigkeit selektive neuroendokrine Effekte bei Depressiven hervorzurufen. Nach BERGER et al. (7) zeigen sich auch bei Schizophrenen nach intravenöser Beta-Endorphingabe erhöhte Prolaktinkonzentrationen im Serum. Neun chronisch schizophrenen Patienten wurde in einer doppelblinden Kreuzstudie einmal wöchentlich eine intravenöse Beta-Endorphininjektion verabreicht. Im Gegensatz zu physiologischer Kochsalzlösung zeigte sich eine Beta-Endorphin induzierte Prolaktin-Antwort. Jedoch nicht nur Beta-Endorphin, sondern auch andere Opiatagonisten können diese spezifische neuroendokrine Wirkung hervorrufen. Entgegen OJEDA et al. (89), die von einem unbekannten Mechanismus der Prolaktinstimulation, aber von einer möglichen Vermittlerrolle von dopaminergen Neuronen sprechen, da Dopamin den Mechanismus der Hemmung der Prolaktinsekretion beeinflusst, postulierte die Gruppe um CATLIN (18), daß der Effekt von Beta-Endorphin auf die Prolaktinsekretion entweder auf hypophysärer oder auf hypo-

thalamischer Ebene vermittelt wird.

CHIHARA et al. (19) berichten von einem durch Beta-Endorphin induzierten Anstieg von HGH (human growth hormone = Wachstumshormon) im Plasma. Dabei wurde bei Ratten in das Ventrikelsystem des Gehirns Beta-Endorphin verabreicht. GUILLEMIN (41) spricht von einer HGH-Sekretion nach intravenöser Applikation von Beta-Endorphin, jedoch von einem Ausbleiben dieser Reaktion, wenn Beta-Endorphin mit einer Gewebekultur von Hypophysenzellen inkubiert wird. Aus diesem Experiment wurde geschlossen, daß Beta-Endorphin nicht direkt an der Hypophyse angreift. Zu anderen Ergebnissen gelangten BERGER und BARCHAS (8), die bei Depressiven, sowie BERGER et al. (7), die bei Schizophrenen keine veränderten Plasmakonzentrationen von Wachstumshormon nach intravenöser Beta-Endorphinverabreichung feststellten. FOLEY et al. (32) fanden gar eine Erniedrigung der Plasmakonzentration nach intraventrikulärer Beta-Endorphingabe.

Die Cortisol-Plasmaspiegel bleiben von Beta-Endorphininjektionen unbeeinflusst (7, 18). Dennoch dürfte ein Zusammenhang zwischen endogenem Opiat-system und dem Cortisol-Plasmaspiegel bestehen, da Naloxon (N-Allyl-Noroxymorphon) ein bekannter Opiatantagonist mit morphiümähnlicher Struktur eine Erhöhung der Cortisolkonzentration im Plasma bewirkt (81, 55).

1.1.5 Die Endorphin-Hypothese bei Schizophrenie

Die Entdeckung der Opiatrezeptoren und ihrer endogenen Liganden, die Verteilung der Opiatrezeptoren und der Endorphine im Gehirn, insbesondere die hohen Konzentrationen im limbischen System, das für die Emotion, Affekt und Antrieb von großer Bedeutung ist, rückten die Betrachtung von Verhalten, Verhaltensstörungen und Geisteskrankheiten auf biologischer Basis in den Vordergrund. Daß das endogene Opiatsystem eine bedeutende Mittlerrolle bezüglich des Verhaltens spielen dürfte, mag auch in pharmakologischen Parallelen der endogenen Liganden zu exogenen Opiaten, deren psychotrope Wirkung lange bekannt ist, begründet scheinen (siehe Abschnitt 1.1.1).

Aus Tierversuchen sind verschiedene Aspekte des Verhaltens, die das endogene Opiatsystem vermittelt, bekannt. BLOOM et al. (12) untersuchten die Wirkung von intraventrikulär verabreichtem Endorphin bei Ratten. Die Muskelstarrheit und Unbeweglichkeit wurden als katatonieähnlich bezeichnet. Daraus wurde die Folgerung abgeleitet, daß Schizophrenie durch eine gesteigerte Aktivität des endogenen Opiatsystems verursacht wird. In dieser Hypothese werden erhöhte Empfindlichkeit der Opiatrezeptoren

beziehungsweise Vermehrung der Opiatrezeptoren sowie abnorm angehobene Beta-Endorphinspiegel als mögliche Ursache der Schizophrenie dargelegt.

Eine alternative Hypothese stellten JACQUET und MARKS (51) auf. Nach intracerebral verabreichtem Endorphin bei Ratten beobachteten sie "waxy flexibility" und einen "blunted affect", aber sie interpretierten die Symptome als Katalepsie, ähnlich der Wirkung von Neuroleptika und schlossen daraus, daß Schizophrenie auf einen Mangel an Endorphinen zurückzuführen sei.

Mehr klinische Beachtung fand die erste Hypothese, daß Psychosen mit einer Überaktivität des zentralen Endorphinsystems einhergehen (71).

1.1.6 Methodik der Messung von Beta-Endorphin in Körperflüssigkeiten

Die zahlreichen klinischen Studien, die die Bedeutung des endogenen Opiatsystems bei endogenen Psychosen, insbesondere bei Schizophrenie und Depression untersuchten, folgten unterschiedlichen Strategien. Verschiedene pharmakologische Ansätze wurden benutzt, um die Endorphinhypothese zu testen. Das breite Spektrum reichte hierbei von Opiaten wie Morphinum über die Opiatantagonisten Naloxon

und Naltrexon, dem synthetischen Met-Enkephalin-analogen FK 33-824, Endorphin ähnlichen Peptiden wie [Des-Tyr¹] - γ - Endorphin (DT- γ -E) bis hin zu Beta-Endorphininjektionen (3, 7, 35, 55, 57, 58, 88, 96, 124,).

Eine andere Art stellt die direkte Messung der Endorphine in Körperflüssigkeiten dar. Hierbei werden die Beta-Endorphinkonzentrationen im Liquor oder Plasma bestimmt (85).

Die hypothetische Stoffwechselstörung im zentralen endorphinergen System wurde also mittels vier verschiedener Untersuchungsmethoden beleuchtet:

1. Der Einfluß von Psychopharmaka auf das endogene Opiatsystem
2. Die psychotrope Wirkung von Opiatagonisten
3. Die psychotrope Wirkung von Opiatantagonisten
4. Die Messung von Beta-Endorphin in Körperflüssigkeiten

Nach NABER und PICKAR (85) werden zur Messung von Opiatpeptiden, wie z.B. den Endorphinen, prinzipiell zwei Methoden verwendet:

1. Der Radiorezeptorassay (RRA)
2. Der Radioimmunoassay (RIA)

Der Radiorezeptorassay (RRA) bestimmt die Opiataktivität über den Nachweis von Substanzen, die

sich an den Opiatrezeptor binden. Durch den Radioimmunoassay (RIA) wird die Konzentration von speziellen Opiatpeptiden ermittelt. Der Vorteil des Radiorezeptorassay liegt darin, daß die Bestimmung auf der funktionellen Opiataktivität basiert, z.B. die Bindung an den Opiatrezeptor. Limitierend ist jedoch, daß mittels Radiorezeptorassay nicht zwischen den einzelnen Endorphinen unterschieden wird. Der Radiorezeptorassay, von NABER et al. (80) beschrieben, basiert auf der Konkurrenzreaktion zwischen $[^3\text{H}] - [\text{D} - \text{Ala}^2] - \text{Enkephalin} - (\text{L-Leuamide})^5$ und biologisch aktiven Opiatliganden. Diese Meßmethode der totalen Opiataktivität bezüglich Liquor unterscheidet sich von dem Vorgehen von TEREINIUS et al. (119), deren Analyse ein gel-chromatographischer Schritt vorausgeht, wobei möglicherweise bis zu 25% der totalen Opiataktivität verloren wird (96).

Der Radioimmunoassay liefert dagegen Informationen über ein ganz spezielles Opiatpeptid. Das Prinzip des Radioimmunoassay beruht auf der kompetitiven Verdrängung der natürlichen Substanz durch ein radioaktiv markiertes künstliches Agens. Die verwendeten Antikörper zeigen eine hohe Bindungsfreudigkeit gegenüber Beta-Endorphin bezüglich des Carboxylendes des Peptides. Methionin-Enkephalin, Leucin-Enkephalin, Alpha-Endorphin, Gamma-

Endorphin und ACTH zeigen nur eine geringe Kreuzreaktivität, wogegen Beta-Lipotropin eine Kreuzreaktivität von 50% besitzt. Der Radioimmunoassay für Beta-Endorphin wird von HÖLLT et al. (47) detailliert dargestellt.

Nach den gegenwärtigen wissenschaftlichen Erkenntnissen gibt es jedoch keinen Anhalt, um einem bestimmten endogenen Liganden des Opiatsystems eine erhöhte Bedeutung im Bezug auf die endogenen Psychosen zuzuordnen (85).

1.1.7 Die psychotrope Wirkung von Opiatagonisten

Die Ergebnisse mehrerer Studien unterstützen die Hypothese, daß Schizophrenie einen Endorphinmangel reflektiert (55, 58, 88, 124).

NEDOPIL und RÜTHER (88) verabreichten neun Schizophrenen über zwei Tage FK 33-824, ein synthetisches Analgon zu Methionin-Enkephalin. Die Gruppe berichtet von einer signifikanten Verbesserung der psychotischen Symptome, die bis zu sieben Tage andauerte.

Zu einem ähnlichen Ergebnis gelangten JØRGENSEN et al. (55), die einen positiven Effekt von FK 33-824 bei Halluzinationen feststellten.

Weiterhin spricht eine Studie von KLINE und LEHMANN (58), die bei drei von vier schizophrenen Patien-

ten eine Besserung nach fünfzehn intravenösen Beta-Endorphininjektionen von 1,5 mg bis 9 mg angeben, für einen Endorphinmangel in der Schizophrenie. Es ist anzumerken, daß diese Studien (55, 58, 88) nicht kontrolliert waren und die beobachteten Veränderungen wahrscheinlich Placebo-Effekte widerspiegeln.

[Des - Tyr¹] - γ - Endorphin, ein den Endorphinen ähnliches Peptid mit einer Aminosäuresequenz, die Beta-Lipotropin 62-77 entspricht, aber keine Opiataktivität besitzt, verbesserte in einer Studie von VERHOEVEN et al. (124) die Symptome bei schizophrenen Patienten.

Im Gegensatz dazu steht eine Untersuchung von GERNER et al. (35), die für eine Zunahme der Endorphinaktivität in der Schizophrenie spricht. In einer doppelblinden Kreuzstudie zeigte sich bei sechs von acht schizophrenen Patienten eine Verschlechterung nach Beta-Endorphinbehandlung.

Die psychotrope Wirkung von Opiatagonisten wurde auch bezüglich Depressionen beleuchtet. Mehrere Studien weisen hierbei auf einen Endorphinmangel bei depressiven Patienten hin (3, 35, 57).

In einer Untersuchung von ANGST et al. (3) wurden drei von sechs depressiven Patienten hypomanisch nach einer intravenösen Injektion von Beta-Endor-

phin. Für diese Stimmungsänderung könnte ein niedriger Endorphinspiegel bei depressiven Patienten verantwortlich sein, obwohl andere Faktoren wie z.B. der Stressor, den das Experiment selbst darstellt, nicht ausgeschlossen werden konnten.

KLINE et al. (57) beschreiben positive Veränderungen in der Vielfalt von psychotischen Symptomen bei depressiven Patienten auf die intravenöse Gabe von 1 mg bis 9 mg Beta-Endorphin. Diese Untersuchung war jedoch nicht doppelblind.

Neun depressive Patienten zeigten zwei bis vier Stunden nach Beta-Endorphinverabreichung eine signifikante Besserung bezüglich ihrer psychotischen Symptomatik. Diese doppelblinde placebo-kontrollierte Kreuzstudie von GERNER et al. (35) stützt ebenfalls die Hypothese, daß depressive Patienten einen Endorphinmangel aufweisen, wogegen manische Patienten einen Überschuß an Endorphin besitzen mögen. Die Steigerung der zentralen Dopaminaktivität, die auf die Beta-Endorphingabe beobachtet wurde, mag für eine antidepressive Wirkung sprechen.

1.1.8 Die psychotrope Wirkung von Opiatantagonisten

Einen anderen Ansatz zur Erforschung des endogenen Opiatsystems stellt die Einwirkung von Opiatantago-

nisten dar. Die am häufigsten verwendete Methode besteht in der Verabreichung von Naloxon (N-Ally-Noroxymorphon), einem kompetitiven Opiatantagonisten. Nachdem mehrere Forschungsergebnisse die Hypothese der Überaktivität des endorphinergeren Systems bei Schizophrenie stützen, sollte der Blockade des endogenen Opiatsystems durch Naloxon eine Verbesserung in der Symptomatologie dieser Psychosen zugeschrieben werden. Eine Begrenzung dieser Strategie stellt jedoch die höhere Affinität der endogenen Opiatliganden zu den Opiatrezeptoren dar. Exogene Opiatagonisten und Opiatantagonisten besitzen eine geringere Affinität gegenüber den Opiatrezeptoren (97, 127).

WATSON et al. (127) stellten nach Naloxongabe einen Rückgang der Halluzinationen bei schizophrenen Patienten fest.

Die Naloxonstudie von BERGER et al. (7) umfaßte 14 chronisch schizophrene Patienten. In dieser doppelblinden placebokontrollierten Kreuzstudie folgte auf Naloxonadministration eine signifikante Abnahme an auditiven und visuellen Halluzinationen.

Im Gegensatz dazu berichteten JANOWSKY et al. (52) bei einer Untersuchung von 8 schizophrenen Patienten, die mit 1,2 mg Naloxon behandelt wurden, von keinem therapeutischen Effekt.

VOLAVKA et al. (125) verabreichten 0,4 mg Naloxon und stellten bei 7 schizophrenen Patienten ebenfalls keine Wirkung fest.

PICKAR et al. (96) untersuchten die Wirkung des Opiatantagonisten Naloxon bei sieben normalen Freiwilligen. Die Naloxondosen reichten hierbei von 0,3 mg/kg bis zu 4,0 mg/kg. Es wurden verschiedene dosisabhängige Effekte beobachtet. Hohe Dosen Naloxon umfaßten ein eher fest umrissenes klinisches Syndrom, das durch Niedergeschlagenheit, Verwirrtheit, Angstgefühl und leichter Reizbarkeit charakterisiert war. Niedrige Dosen Naloxon zeigten nur eine geringe Wirkung. Diese Studie, aus der hervorgeht, daß die Naloxonwirkung dosisabhängig ist, daß niedrige Dosen Naloxon (0,3 mg/kg) nur eine geringgradige Wirkung erzielen, mag die unterschiedlichen Forschungsergebnisse erklären und spricht dafür, daß niedrige Dosen Naloxon das endogene Opiatsystem nicht vollständig zu blockieren vermögen.

Eine kürzlich durchgeführte Untersuchung an schizophrenen Patienten, in der Naloxon erstmalig hochdosierte fünf Tage lang verabreicht wurde und die Symptome nicht veränderte (84), deutet an, daß die postulierte antipsychotische Wirkung des Opiatantagonisten eher zweifelhaft ist.

1.1.9 Beta-Endorphinspiegel im Plasma oder Liquor bei Schizophrenie

1976, ein Jahr nach der Entdeckung der ersten Endorphine, berichteten TERENCE et al. (117) über die erste Messung von Opiatpeptiden im Liquor bei schizophrenen Patienten. Die Bestimmung erfolgte mittels Radiorezeptorassay mit vorausgehender Gelchromatographie. Bei vier chronisch schizophrenen Patienten wurden in der Cerebrospinalflüssigkeit Fraktionen von Opiatpeptiden gefunden.

Eine ähnliche Methode verwendeten LINDSTRÖM et al. (68), die eine Erhöhung der Fraktion I bei sechs von neun schizophrenen Patienten beschreiben. Nach Neuroleptikabehandlung reduzierten sich die Liquorspiegel auf Normalwerte.

Die hohen Werte der Fraktion I in der Studie von TERENCE et al. (117) wurden ursprünglich als Beta-Endorphine betrachtet. Erst später stellte sich heraus, daß Fraktion I und Beta-Endorphin nicht identisch sind (30, 119).

In folgenden Untersuchungen von RIMÓN et al. (102), die ebenfalls diesen Radiorezeptorassay benutzten, zeigte sich eine Anhebung des Niveaus der Fraktion I im Liquor bei akut schizophrenen Patienten.

Jedoch in neueren Studien wurden dann von RIMÓN et al. (103) bei zehn von zwölf chronisch schizophrenen Patienten normale Konzentrationen von Opiatpeptiden in der Cerebrospinalflüssigkeit (CSF) beobachtet. Diese Messungen erfolgten ebenfalls mit der vorher genannten Technik.

NABER et al. (83) verwendeten in ihrem Programm den eigenständig entwickelten Radiorezeptorassay. (siehe Abschnitt 1.1.6). Schizophrene Patienten ohne medikamentöse Behandlung zeigten im Vergleich zu normalen Freiwilligen signifikant niedrigere CSF-Opiataktivität. Diese Ergebnisse sprechen eher für eine erniedrigte CSF-Opiataktivität bei Schizophrenie.

Bestimmungen der Beta-Endorphinspiegel von verschiedenen Autoren durch Radioimmunoassay in der Cerebrospinalflüssigkeit von schizophrenen Patienten ergaben in mehreren Fällen normale Beta-Endorphinkonzentrationen (30, 36, 83). Lediglich DOMSCHKE et al. (27) fanden abnormale CSF-Beta-Endorphinspiegel.

Beta-Endorphinkonzentrationen im Plasma von schizophrenen Patienten wiesen nach Bestimmung durch RIA in sechs Studien mit solider Patientenzahl keine Differenz zur Kontrollgruppe auf (30, 31, 83, 84, 86, 106). Nur BRAMBILLA et al. (14) berich-

ten von erhöhten Beta-Endorphinwerten im Plasma. Diese Patienten waren jedoch gleichzeitig einer Neuroleptikagabe unterzogen.

(Eine Übersicht bezüglich Beta-Endorphinspiegel bei Schizophrenie bietet Tabelle 1)

Nach den vorliegenden Untersuchungen kann die These eines erhöhten Beta-Endorphinspiegels bei Schizophrenie nicht bestätigt werden. Ein Zusammenhang zwischen Endorphinkonzentrationen und Symptomatik konnte nicht nachgewiesen werden.

Tabelle 1

Beta-Endorphinspiegel im Plasma und Liquor bei
Schizophrenie

BRAMBILLA et al.	(14)	Plasma RIA	15	chronisch	x	erhöht
DOMSCHKE et al.	(27)	Liquor RIA	5	akut	x	erhöht
		Liquor RIA	7	chronisch	x	reduziert
EMRICH et al.	(30)	Plasma RIA	15	gemischt	x	normal
		Liquor RIA	15	gemischt	x	normal
EMRICH et al.	(31)	Plasma RIA	5	akut	o	normal
GERNER und SHARP	(36)	Liquor RIA	10	chronisch	o	normal
LINDSTRÖM et al.	(68)	Liquor RRA	9	akut	o	erhöht
NABER et al.	(83)	Plasma RIA	24	chronisch	x	normal
NABER et al.	(83)	Liquor RRA	27	chronisch	o	reduziert
		Liquor RIA	20	chronisch	o	normal
NABER et al.	(84)	Plasma RIA	12	chronisch	x	normal
NABER et al.	(86)	Plasma RIA	23	gemischt	o	normal
RIMÓN et al.	(102)	Liquor RRA	18	akut	o	erhöht
		Liquor RRA	9	chronisch	o	normal
RIMÓN et al.	(103)	Liquor RRA	12	chronisch	x	normal
ROSS et al.	(106)	Plasma RIA	98	gemischt	x	normal
TERENIUS et al.	(117)	Liquor RRA	4	chronisch	o	erhöht

x = medikamentös behandelt

o = nicht medikamentös behandelt

RIA = Bestimmung von Beta-Endorphin mittels Radioimmunoassay

RRA = Bestimmung der Opiataktivität mittels Radiorezeptor-assay

1.1.10 Beta-Endorphinspiegel im Plasma oder Liquor bei Depression

Die meisten klinischen Studien, die auf die Entdeckung der Opiatrezeptoren und ihrer endogenen Liganden folgten, konzentrierten sich auf die Rolle der Endorphine bei Schizophrenie. Untersuchungen über das endogene Opiatsystem und seine Bedeutung in der Pathophysiologie der Depression liegen nur in geringem Umfang vor.

Erhöhte CSF-Opiataktivität bei Depression wird von ALMAY et al. (2) und TEREINIUS et al. (117) beschrieben. Diesem Trend widerspricht eine umfassende Studie von NABER et al. (83), die bei 35 nicht medikamentös behandelten depressiven Patienten keinen Anstieg der CSF-Opiataktivität im Vergleich zu einer Kontrollgruppe beobachteten.

BRAMBILLA et al. (14) berichten von erhöhten Beta-Endorphinspiegeln im Plasma bei depressiven Patienten. Dieses Patientenkollektiv war gleichzeitig mit Antidepressiva behandelt worden. Auch RISCH (104) fand gesteigerte Beta-Endorphinkonzentrationen im Plasma bei Depression. Bei dieser Patientengruppe war von einer Medikation abgesehen worden. ALEXOPOULOS et al. (1) und EMRICH et al. (30), die ebenfalls einen Radioimmunoassay verwendeten,

stellten keinen Unterschied der Beta-Endorphinspiegel im Plasma bei depressiven Patienten gegenüber Normalen fest. Obwohl diese Studien, selektiv betrachtet, keine klare Abnormität in Endorphinkonzentrationen bei Depressiven demonstrieren, kann doch unter Berücksichtigung anderer Autoren eine Beziehung des endogenen Opiatsystems zur Depression nicht umgangen werden.

CARROLL et al. (16, 17) sprechen von einem Bezug der Endorphine zur Hyperaktivität der hypothalamo-hypophysären-adrenalen Achse. GUILLEMIN (41) studierte die gemeinsame Freisetzung von ACTH und Beta-Endorphin aus Granula der Hypophyse als Stressantwort und COHEN et al. (21) beobachteten einen direkten Zusammenhang zwischen Cortisolplasmaspiegel und Beta-Endorphinkonzentrationen im Plasma bei Depressiven.

Eine Übersicht bezüglich Beta-Endorphinspiegel im Plasma oder Liquor bei manisch-depressiven Störungen und bei Depression bietet Tabelle 2.

Tabelle 2

Beta-Endorphinspiegel im Plasma und Liquor bei manisch-depressiven Störungen und bei Depression

ALEXOPOULOS et al.	(1)	Plasma RIA	10	depressiv	o	normal
ALMAY et al.	(2)	Liquor RRA	4	depressiv	x	erhöht
BRAMBILLA et al.	(14)	Plasma RIA	16	depressiv	x	erhöht
EMRICH et al.	(30)	Plasma RIA	8	depressiv	x	normal
		Plasma RIA	4	manisch	x	normal
GERNER und SHARP	(36)	Liquor RIA	27	depressiv	x	normal
		Liquor RIA	5	manisch	x	normal
LINDSTRÖM et al.	(68)	Liquor RRA	3	depressiv	x	normal
		Liquor RRA	4	manisch	x	erhöht
MATTHEWS et al.	(74)	Plasma RIA	6	depressiv	x	erhöht
NABER et al.	(83)	Liquor RRA	35	depressiv	o	normal
		Liquor RRA	13	manisch	o	normal
		Liquor RIA	28	depressiv	o	normal
		Liquor RIA	12	manisch	o	normal
PICKAR et al.	(95)	Plasma RRA	1	depressiv	o	normal
		Plasma RRA	1	manisch	o	normal
RISCH	(104)	Plasma RIA	12	depressiv	o	erhöht
TERENIUS et al.	(117)	Liquor RRA	5	depressiv	x	erhöht

x = medikamentös behandelt

o = nicht medikamentös behandelt

RIA = Bestimmung von β -Endorphin mittels Radioimmunoassay

RRA = Bestimmung der Opiataktivität mittels Radiorezeptorassay

1.1.11 Die Rolle der Endorphine bei Einwirkung von Stressoren

Verschieden Faktoren weisen darauf hin, daß die Endorphine nach Einwirkung von Stressoren, beziehungsweise zur Leistungsanpassung des Organismus eine nicht unbedeutende Rolle spielen mögen. Das gemeinsame Vorkommen von Beta-Endorphin und ACTH in Granula der Adenohypophyse und pars intermedia, die gleichzeitige Ausschüttung als Streßantwort, die Tatsache, daß das ACTH-Fragment 4-10 der Aminosäuresequenz 47-53 von Beta-Lipotropin entspricht, sowie Pro-Opiocortin als gemeinsame Vorstufe von ACTH und Beta-Lipotropin gelten als biochemische Grundlage der Verwicklung der endogenen Opiatpeptide in die Streßantwort des Organismus. (siehe Abschnitt 1.1.1).

Weiterhin bestehen zahlreiche Hinweise, daß Umwelteinflüsse und endogene Stimuli die Mobilisation von Endorphinen und ACTH der Hypophyse für physiologische Funktionen auslösen und ähnliche biochemische Prozesse diesen Vorgang regeln. Bekannte Stressoren, die die hypophysäre-adrenale Achse aktivieren, wie Gliederfrakturen, Schock, Hitzestreß, durch Insulin induzierte Hypoglykämie sowie hypertone Kochsalzlösung erniedrigen den Hypophysengehalt

an Endorphinen und bewirken eine parallele Zunahme der ACTH- und Endorphinkonzentration im Plasma (4, 11, 40, 62, 107, 110, 129).

Sowohl die durch Streß hervorgerufene, als auch die mittels Morphin induzierte Freisetzung von Endorphinen und ACTH wurde durch die Gabe des synthetischen Glucocorticoids Dexamethason sowie durch Hypophysektomie gehemmt (33, 40).

TORDA (122) berichtet von einer Zunahme des endogenen Opiatgehaltes und der Bindungskapazität der Opiatrezeptoren im Gehirn nach wiederholter postnataler Exposition von Ratten gegenüber Hitze- streß.

Die Tatsache, daß Endorphine bei Streß aus der Hypophyse in die Blutzirkulation abgegeben werden, deutet auf die Funktion eines tropen Hormons mit peripherem Ziel im Organismus hin. In diesem Sinne mögen die Endorphine wie ACTH die Aktivität von endokrinen Systemen, die eine Rolle bezüglich der Streßverarbeitung spielen, modulierend beeinflussen. Mehrere Studien schreiben den Endorphinen eine Kontrollfunktion der Katecholaminfreisetzung aus dem Nebennierenmark zu. Die durch Streß induzierte Adrenalinausschüttung aus dem Nebennierenmark wird vorwiegend durch den trans-synaptischen Zugang der nervi splanchnici kontrolliert (63, 92, 120).

Die neuroendokrine Wirkung von Beta-Endorphin spricht ebenfalls für eine bestimmte Rolle bei der Streßverarbeitung. Die Freisetzung von Prolaktin und HGH aus der Hypophyse, sowie eine gewisse Wirkung auf Cortisolspiegel durch Beta-Endorphin werden im Abschnitt 1.1.4 beschrieben.

COLT et al. (22) stellten bei fünf von sieben trainierten Langstreckenläufern nach einem streßvollen Lauf erhöhte Beta-Endorphin- und Beta-LPH-Konzentrationen im Plasma fest.

Über operativen Streß berichten COHEN et al. (20). Alle sechs Patienten, bei denen eine Amputation von Extremitäten erforderlich war, zeigten erhöhte Cortisolspiegel während der Operation. Bei fünf Patienten wurde eine gesteigerte Beta-Endorphinkonzentration im Plasma festgestellt. Ein Patient, der keine Opiate als Prämedikation oder während der Anästhesie erhielt, zeigte ebenfalls erhöhte Cortisol- und Beta-Endorphinkonzentrationen im Plasma, sowie eine durch Radiorezeptorassay ermittelte Zunahme der Opiataktivität.

Die Einwirkung von Operationen als stark angreifenden Stressor auf den Organismus und dessen Streßantwort bezüglich Beta-Endorphinspiegel im Plasma wurden auch von PICKAR et al. (96) erforscht. Neun Patienten, bei denen eine Laparotomie angezeigt

war, hatten intraoperativ stark erhöhte Beta-Endorphin- und Cortisolkonzentrationen im Plasma. Diese angehobenen Spiegel persistierten während der gesamten Operation und nahmen bei einigen Patienten bis zur Aufwachphase sogar noch zu.

1.2 Psychopathologische Auffälligkeiten nach Operationen am offenen Herzen

1.2.1 Klassifikation postoperativer psychopathologischer Auffälligkeiten in der Herzchirurgie

Der Beginn der modernen Herzchirurgie (1944-1948) ließ die frühere Diskussion bezüglich des Zusammenhangs zwischen Herzerkrankung und Psychose wieder aufleben. Postoperative psychopathologische Auffälligkeiten in der Herzchirurgie gehören zu den am intensivsten erforschten psychischen Störungen nach Operationen überhaupt (76).

Zahlreiche Autoren beschreiben psychische Störungen bei Herzkranken in der wissenschaftlichen Literatur (9, 10, 29, 39, 45, 49, 56, 76, 99, 101, 113). Die Klassifizierungen und Nomenklaturen dieser postoperativen psychopathologischen Auffälligkeiten sind jedoch recht uneinheitlich und verschiedenartig stark differenziert. Einen Überblick über die unterschiedlichen Bezeichnungen und Unterteilungen postoperativer psychischer Störungen bei Herzoperationen bietet Tabelle 3.

Tabelle 3

Klassifikationen postoperativer psychopathologischer
Auffälligkeiten bei Herzoperationen

Autor		Jahr	Klassifikation
BLACHLY und STARR	(10)	1964	"Post-cardiotomy delirium"
EGERTON und KAY	(29)	1964	1. "Delirium" 2. "Depression" 3. "Hysteria"
RIMON et al.	(101)	1968	1. "Confusion" 2. "Depression" 3. "Anxiety reaction" 4. "Psychomotor disturbance"
KIMBALL	(56)	1969	1. "Catastrophic response" 2. "Euphoric response" 3. "Altered state of consciousness" 4. "Depression withdrawal"
HELLER et al.	(43)	1970	1. "Early postoperative organic brain syndrome" 2. "Post-cardiotomy delirium"
PIERINGER und REISNER	(98)	1970	1. "Denkstörungen" 2. "Bewußtseinsstörungen"
FREYHAN et al.	(34)	1971	1. "Delir" 2. "Paranoid-halluzinatio- risches Syndrom" 3. "Verstimmung"

Autor		Jahr	Klassifikation
BLACHER	(9)	1972	"Hidden psychosis"
JAKUBIK	(53)	1972	1. "Delir" 2. "Depressive-phobische Störungen" 3. "Neurotische Störungen"
QUINLAN et al.	(99)	1974	1. "Faktor Orientierung" 2. "Faktor Dysphorie"
RABINER et al.	(100)	1975	1. "Acute brain syndrome" 2. "Paranoid reaction" 3. "Halluzinosis" 4. "Depression" 5. "Dysphoric reaction" 6. "No psychiatric symptoms"
SVEINSSON	(115)	1975	1. "Delirium" 2. "Transitory perception disturbances" 3. "Neurological symptoms"
HUSE-KLEINSTOLL et al.	(49)	1976	1. "Paranoid-halluzinatorisches Syndrom" 2. "Hirnorganisches Psychosyndrom" 3. "Verhaltensstörungen und Verstimmungen"
MEYENDORF	(76)	1976	1. "Depressives Syndrom" 2. "Delirantes Syndrom" 3. "Paranoides Syndrom" 4. "Dysphorisches Syndrom"

Autor	Jahr	Klassifikation
		5. "Inkohärent-zerfahrenes Syndrom" 6. "Koma"
NADELSON	(87) 1976	"Postoperatives Delirium"
DAHME et al.	(24) 1977	1. "Emotionale Störungen" 2. "Hirnorganisches Psycho- syndrom" 3. "Paranoid-halluzinatori- sche Symptomatik"
MÖHLEN und DAVIES-OSTERKAMP	(79) 1979	1. "Schwere psychische Störungen" a) "Delirante Zustandsbilder" b) "Ängstlich-paranoide Zustandsbilder" 2. "Depressiv-klagsame Reaktion" 3. "Agressiv-feindselige Reaktion" 4. "Unauffällige Reaktion" 5. "Mischbilder"
SPEIDEL et al.	(114) 1979	1. "Amnesien und Desorien- tierungen" 2. "Paranoid-halluzinato- risches Syndrom" 3. "Affektiv-emotionales Syndrom"
GÖTZE	(39) 1981	I Frühe postoperative Phase 1. "Unauffällig"

Autor	Jahr	Klassifikation
		2. "Leichtes psychoorganisches Syndrom mit affektiv-emotionalen und psychomotorischen Störungen"
		3. "Schweres psychoorganisches Syndrom mit Sinnestäuschungen und psychomotorischen Störungen"
		4. "Paranoid-halluzinatorisches Syndrom mit affektiv-emotionalen und psychomotorischen Störungen"
		5. "Delirantes Syndrom"

II Späte postoperative Phase

1. "Unauffällig"
2. "Psychomotorisches Verstimmungssyndrom"
3. "Leichtes psychoorganisches Syndrom mit affektiv-emotionalen und psychomotorischen Störungen"
4. "Mittelschweres psychoorganisches Syndrom mit flüchtigen Sinnestäuschungen"

1.2.2 Somatische Prädiktoren, operative Variable und psychologische Bedingungen für psychopathologische Auffälligkeiten nach Operationen am offenen Herzen

Bei der Diskussion über die Ursachen der postoperativen psychopathologischen Auffälligkeiten in der Herzchirurgie werden heute eine Vielzahl somatischer und psychologischer Faktoren genannt, die mit dem Auftreten der postoperativen Störungen in einem signifikanten Zusammenhang stehen.

Der präoperative Zustand der Herzfunktion wird von mehreren Autoren als ursächlich für die Entwicklung von postoperativen psychopathologischen Auffälligkeiten genannt (10, 34, 43, 53).

HAZÁN (42) diskutiert Hypothermie, metabolische, besonders pH-Störungen und Hirnembolien im Zusammenhang mit dem chirurgischen Vorgehen als Faktoren postoperativer psychischer Störungen.

Ein präoperatives hirnorganisches Defizit, z.B. aufgrund einer durchgemachten Hirnembolie, zeigt einen deutlichen Bezug zur postoperativen Psychose. Diese Stellung wird von verschiedenen Autoren bezogen (34, 42, 49, 59, 75, 114).

Nach SPEIDEL et al. (114) gehören zu den somatischen Prädiktoren, die für ein gehäuftes Auftreten postoperativer psychischer Störungen verantwortlich

gemacht werden können, der präoperative kardiale Zustand, präoperative Hirnembolien, der arterielle Blutdruck während der extrakorporalen Zirkulation, die Anzahl der intraoperativen Elektrostimulationen, die Höhe des Serum-Stickstoffes, die Höhe des Gesamt-Eiweißes, Körpergewicht, Alter sowie präoperativ verabreichte Tagessedativa.

Ein Zusammenhang zwischen präoperativen Gaben von Tagessedativa und postoperativ vermehrten psychopathologischen Auffälligkeiten wird ebenfalls von HUSE-KLEINSTOLL et al. (49) und KORNFELD et al. (59) beschrieben.

HUSE-KLEINSTOLL et al. (49) stellten in einer 105 Patienten umfassenden Studie mit den Hauptdiagnosegruppen koronare Herzkrankheit (26 Patienten), Aortenvitien (28 Patienten) und Mitralvitien (28 Patienten) mit extrakorporaler Zirkulation noch weitere drei somatische Prädiktoren heraus, die für alle Diagnosegruppe gleichermaßen zutrafen: 1. niedriges Körpergewicht, 2. erhöhter Harnstoff-Stickstoffspiegel im Serum präoperativ und 3. erhöhte Kreatininwerte im Serum präoperativ.

BLACHLY und STARR (10) sehen in dem Anstieg der Herzleistung von einem subnormalen Niveau ausgehend, in der Operation als Stressor, in der Dauer der extrakorporalen Zirkulation und in kardialer Arrhythmie

Bedingungen postoperativer psychischer Störungen.

MEYENDORF (75) führt Mikroembolien im Gehirn als Faktoren psychischer Auffälligkeiten im allgemeinen und im speziellen Mikroembolien, z.B. Luftembolien, Fettembolien und Silikonembolien bei extrakorporaler Zirkulation in der modernen Herzchirurgie für das Entstehen sogenannter "kardiogener Psychosen" an.

Die Dauer der extrakorporalen Zirkulation wird in ihrer Bedeutung für die postoperative psychopathologische Auffälligkeit unterschiedlich beurteilt. FREYHAN et al. (34), BLACHLY und STARR (10), LAYNE und YUDOFKY (64) und QUINLAN et al. (99) berichten von einem Zusammenhang mit postoperativen psychischen Störungen. Im Gegensatz dazu stehen die Untersuchungen von EGERTON und KAY (29) und HUSE-KLEINSTOLL et al. (49), die keinen derartigen Bezug feststellen konnten.

Ebenfalls widersprüchlich stellen sich die Angaben in der Literatur über das Alter als prädisponierende Größe dar. BLACHLY und STARR (10), EGERTON und KAY (29) und MEYENDORF (76) sehen eine Abhängigkeit der psychopathologischen Auffälligkeit vom Alter. HELLER et al. (43), JAKUBIK (53) und RIMON et al. (101) vertreten dazu konträre Ansichten.

Auch der Krankheitstyp scheint von Bedeutung für die postoperative psychische Störung. Nach Operationen wegen Klappenvitien fanden mehrere Autoren häufigere und schwerere postoperative Störungen als nach angeborenen Vitien (10, 29, 43).

HUSE-KLEINSTOLL et al. (49) beschreiben eine Häufung postoperativer Psychosen bei der Gruppe der Mitralvitien gegenüber koronaren Herzerkrankungen, obwohl die Patienten mit koronarer Herzkrankheit eine längere Perfusionszeit bezüglich der extrakorporalen Zirkulation hatten. Bei Shunt-Operationen, Doppelklappenersatz und Aortenklappenersatz korrelierte die präoperative Gabe von Tagessedativa mit Häufigkeit und Schwere der postoperativen Auffälligkeit. Bei Aortenvitien korrelierte das Alter und die Höhe des Gesamteiweißes im Serum mit der Häufigkeit und Schwere der psychischen Störung. Nach einer Studie von GÖTZE (39), in der 100 am offenen Herzen operierte Patienten erfaßt wurden, zeigten Patienten mit koronarer Herzkrankheit etwas mehr psychopathologische Auffälligkeiten als Patienten mit Klappenvitien. Lediglich Klappen-Patienten wurden delirant, wobei bei den Psychosen die Mitralvitien überwogen. Patienten mit Mitralvitien waren schwerer, aber etwas seltener postoperativ psychopathologisch auffällig als Patienten mit Aortenvitien.

Diese Ergebnisse lassen eine Einteilung in verschiedene Diagnosegruppen bei der Erforschung der postoperativen Psychose in der Herzchirurgie eine geforderte Notwendigkeit werden.

Unter den psychologischen Bedingungen scheint vor allem die Angst vor der Operation und die Formen der Angstabwehr eine Rolle bei der Entwicklung postoperativer psychischer Störungen zu spielen (43, 64). HUSE-KLEINSTOLL et al. (49) zählen im psychischen Bereich den Grad der psychischen Belastung durch die Krankheit, die Wartezeit bis zur Operation, Operationsaufschub sowie die Art und Weise der psychischen Verarbeitung der Krankheit zu prädisponierenden Faktoren. Diskutiert werden auch endogene Depressionen (76) und psychische Voraussetzungen und Befindlichkeiten (56).

1.2.3 Inzidenz psychopathologischer Auffälligkeiten nach Operationen am offenen Herzen

Die Angaben über die Häufigkeit psychopathologischer Auffälligkeiten nach Herzoperationen unterliegen großen Schwankungen. Die Probleme der Erfassung dürften in der uneinheitlichen Klassifikation, den verschiedenartig zusammengesetzten Diagnosegruppen (Art der Herzerkrankung, Geschlecht) sowie der Qualifikation in der Befunderhebung

(Nervenarzt, Nichtfacharzt oder Pflegepersonal) mitbegründet sein.

MEYENDORF (75) gibt bei 150 am offenen Herzen operierten Patienten eine Gesamtinzidenz von 60% an. Dabei wiesen Patienten mit extrakorporaler Zirkulation einen Prozentsatz von 64,6, ohne extrakorporale Zirkulation von 34,8 auf. Unterteilt man in verschiedene Klassifikationen, dann sind für das depressive Syndrom 21,3%, das delirante Syndrom 15,3%, das paranoide Syndrom 9,3%, das dysphorische Syndrom 9,3%, das inkohärent-zerfahrene Syndrom 2,7% und das Koma 2% anzugeben.

HUSE-KLEINSTOLL et al. (50) stellten bei 102 Patienten, die sich einer Operation am offenen Herzen unterzogen, eine Gesamtaufälligkeit von 40% fest. Patienten mit koronarer Herzkrankheit zeigten zu 30,8%, mit Aortenklappenersatz zu 40,7% und mit Mitralklappenersatz zu 53,8% postoperative psychopathologische Auffälligkeiten.

In einer Studie von GÖTZE (39), in der 100 am offenen Herzen zu operierende Patienten beiderlei Geschlechts untersucht wurden, stellte sich in der frühen postoperativen Phase eine Gesamtinzidenz von rund 50% heraus. 17% wurden dem dritten bis fünften Cluster als psychotisch zugeordnet. In der späten postoperativen Phase waren noch 44%

psychisch gestört.

Untersuchungen weiterer Autoren bezüglich Gesamtinzidenz, Inzidenz bei Aortenklappenersatz und Mitralklappenersatz sind in Tabelle 4 einbezogen.

Tabelle 4

Häufigkeit postoperativer psychopathologischer Auffälligkeiten in der Herzchirurgie

Autor		Jahr	Gesamt- inzi- denz	Inzidenz bei Aorten- klappen- ersatz	Inzidenz bei Mitralklappen- ersatz
BLACHLY u. STARR	(10)	1964	56,8%	67%	83%
EGERTON u. KAY	(29)	1964	38,5%	33%	50%
RUBINSTEIN und THOMAS	(108)	1969	30,6%	-	-
HELLER et al.	(43)	1970	24,0%	35%	22%
LAYNE u. YUDOFKY	(64)	1971	13,8%	27%	4%
FREYHAN et al.	(34)	1971	52,0%	-	-
KORNFELD et al.	(59)	1974	25,0%	38%	29%
MEYENDORF	(75)	1976	60,0%	-	-
DAHME et al.	(24)	1977	41,0%	-	-
HUSE-KLEINSTOLL et al.	(50)	1978	40,0%	40,7%	53,8%
GÖTZE	(39)	1981	50,0%	-	-

1.2.4 Manifestation und Dauer postoperativer psychischer Störungen

Postoperative Psychosen hinterlassen in der Regel keine Restsymptomatik, sondern klingen vollständig ab. Dabei können sich jedoch depressive Syndrome auch über einen längeren Zeitraum erstrecken (76). Eine Zusammenfassung verschiedener Studien über Manifestation und Verlauf postoperativer psychopathologischer Auffälligkeiten nach Operationen am offenen Herzen ist in Tabelle 5 dargestellt.

Tabelle 5

Manifestation und Dauer postoperativer psychischer Störungen in der Herzchirurgie

Autor	Jahr	Manifestation	Dauer
BLACHLY u. STARR	(10) 1964		bis zum 14. Tag
HAZÁN	(42) 1966	2.-7.postop.Tag	1-2 Tage
PIERINGER u. REISNER	(98) 1970		5-8 Tage
MORSE u. LITIN	(78) 1971	3.postop.Tag	bis zum 7. Tag
JAKUBIK	(53) 1972	2.-5.postop.Tag	
KORNFELD et al.	(59) 1974	3.-5.postop.Tag	

Autor	Jahr	Manifestation	Dauer
MEYENDORF	(76) 1976	3.-5.postop.Tag	3-7 Tage
DAHME et al.	(24) 1977	1.-2.postop.Tag (75%)	1-2 Tage (50%)
			3-4 Tage (25%)
			10 Tage (12%)
DUBIN et al.	(28) 1979	3.-5.postop.Tag	
SPEIDEL et al.	(114) 1979	1.-2.postop.Tag	1-2 Tage (50%)
			3-4 Tage (25%)
			12 Tage (12%)
GÖTZE	(39) 1981	1.-4.postop.Tag	bis zum 8. Tag
		3.-4.postop.Woche	

1.3 Problemstellung und Zielsetzung der Arbeit

Das Ziel dieser Arbeit ist eventuell bestehende Beziehungen zwischen einer Störung im Bereich des endogenen Opiatsystems auf der Ebene der β -Endorphin-Serum-Spiegel und den psychopathologischen Veränderungen nach Operationen am offenen

Herzen (im speziellen bei Aortenklappenersatz)
zu untersuchen.

Mit dieser Studie sollen folgende Problemstellungen
beantwortet werden:

1. Unterscheiden sich die Patienten, die nach
einer Operation am offenen Herzen psychopatholo-
gische Auffälligkeiten zeigen, in ihrer endo-
krinen Reaktion (β -Endorphin-Serum-Spiegel)
von postoperativ unauffälligen Patienten?
2. Welche Unterschiede bestehen in der endokrinen
Streßbeantwortung zwischen den einzelnen Gruppen
psychopathologischer Erscheinungsformen nach
Operationen am offen Herzen?

2. METHODIK

2.1 Patientenkollektiv

Ursprünglich wurden 26 Patienten in die Studie aufgenommen. Alle Patienten waren männlichen Geschlechts. Sie erhielten im Zeitraum von August 1981 bis April 1982 einen Ersatz der Aortenklappe im Deutschen Herzzentrum, München, Lothstr. 11 (Klinik für Herz- und Gefäßchirurgie; Direktor: Prof. Dr. F. Sebening).

Das Durchschnittsalter der Patienten, die überlebten, betrug 52 Jahre ($\pm$ 12 Jahre SD). Der älteste Patient war 67 Jahre, der jüngste Patient 20 Jahre alt.

Da drei Patienten verstarben, davon ein Patient bereits am 4. postoperativen Tag, die beiden anderen am 19. bzw. 20. postoperativen Tag, verblieben 23 Patienten in der Studie. Die Auswertung erfolgte exklusive der drei verstorbenen Patienten.

Tabelle 6

Art des operativen Eingriffs beim Patientenkollektiv

Art der Operation	Zahl der Patienten (n=23)
AOK	16
AOK + KHE	5
AOK + kongenitale Komponente	2
Re - Operationen	1

Anmerkung: AOK = Aortenklappenersatz
KHE = koronare Herzerkrankung

2.2 Vorgehen

Am Abend vor der Operation, am Morgen der Operation, unmittelbar postoperativ (d.h. sobald eine Verlegung des Patienten auf die Intensivstation durchgeführt war) und im weiteren Verlauf zwischen dem 1. und 7. postoperativen Tag wurden Blutproben entnommen. Die Gesamtzahl der Blutentnahmen betrug 17 pro Patient (Morgenwerte zwischen 7.00 und 8.00 Uhr, Nachmittagswerte zwischen 15.00 und 16.00 Uhr). Die Proben wurden mittels Kühlkette in einer Kältezentrifuge (-10°C) abzentrifugiert und das gewonnene Serum anschließend bei -50°C tiefgekühlt aufbewahrt.

2.3 Bestimmung der Serumkonzentrationen von Beta-Endorphin

Die Serumkonzentration wurde jeweils doppelt mittels Radioimmunoassay (RIA) [HOUCK et al. (46)] bestimmt. Das Prinzip des Radioimmunoassays beruht auf der kompetitiven Verdrängung der zu bestimmenden Substanz durch ein radioaktiv markiertes Agens; beide Substanzen werden von dem Antikörper gebunden. Die gebundene radioaktive Substanz wird von der ungebundenen durch Ausfällung mit Aktivkohle getrennt und dann die Konzentration des natürlichen Agens anhand von Radioaktivitätsbestimmung und

Vergleich mit einer Standardlösung bekannter Konzentration berechnet (46, 47).

Der Radioimmunoassay besitzt eine hohe Empfindlichkeit und Spezifität, jedoch meist ist die Sequenz, die für die biologische Aktivität entscheidend ist, nicht identisch mit der antigen-determinierenden Gruppe. Biologisch inaktive Peptide können ebenso auf einen Radioimmunoassay ansprechen, so wie auch biologisch aktive Peptide mit inaktiver antigen-determinierender Sequenz nicht erfaßt werden (80).

Der verwendete kommerzielle Kit stammt von der Firma New England Nuclear (NEN). Der dabei benutzte Antikörper weist gegenüber β -Lipotropin eine Kreuzreaktivität von 50% auf. Bezüglich anderen Endorphinen wie α -Endorphin, Leu- und Met-Enkephalin, sowie ACTH beträgt die Kreuzreaktivität weniger als 0,01%.

2.4 Kardiovaskuläre Parameter

Anhand des Operationsprotokolles und aus den Krankenbögen wurden Daten über Zeitpunkt der Diagnose, Wartezeit, Art der Narkose, Operationsdauer, Dauer der extrakorporalen Zirkulation (Bypass-Zeit) und Dauer der postoperativen Nichtansprechbarkeit gewonnen. Weiterhin wurde die Gesamtdauer des

Krankenhausaufenthaltes sowie die Verweildauer auf der Intensivstation erfaßt (vgl. Tabelle 7).

Tabelle 7

Variablen der Herz-Operations-Patienten
(Mittelwert $\pm$ Standardabweichung)

Alter:	52	$\pm$	12	Jahre
Zeit zwischen Diagnose und Operation:	4,5	$\pm$	6,5	Jahre
Wartezeit:	16	$\pm$	24	Monate
Operationsdauer:	180	$\pm$	90	Minuten
Dauer der extrakorporalen Zirkulation (Bypass)	85	$\pm$	37	Minuten
Aufenthaltsdauer auf der Intensivstation:	5	$\pm$	2	Tage
Aufenthaltsdauer im Herzzentrum:	23	$\pm$	7	Tage
Dauer der Nichtansprechbarkeit nach der Operation	3,5	$\pm$	8	Stunden

Intraoperative Komplikationen, Störungen der postoperativen Rekonvaleszenz-Phase (z.B. Rethoraktomien, Defibrillierungen etc.) und Angaben über psychische Auffälligkeiten (dokumentiert von Chirurgen bzw. Pflegepersonal) wurden festgehalten.

Um einen etwaigen Einfluß auf die endokrinen Parameter zu erfassen, wurden aus den Krankenberichten, Stations- und Wachbögen sowie aus dem Op-Bericht die Medikamentengabe über den Beobachtungszeitraum vom Tag vor der Operation bis zum 8. postoperativen Tag quantitativ erfaßt. Die Einteilung erfolgte in 6 Hauptgruppen (vgl. Tabelle 8).

Tabelle 8

Medikamentengabe im Erhebungszeitraum

Medikamente	präoperativ (% der Pat.)	postoperativ (% der Pat.)	Zeitraum (postop.Tag)
Benzodiazepine	78%	100%	2.-7. Tag
Opiate	52%	74%	OP, 1.-2. Tag
Neuroleptika	-	30%	1.-3. Tag
Kleine Analgetika	74%	100%	1.-6. Tag
Corticosteroide	-	26%	OP, 5.-7. Tag
Medikamente zur Stabilisierung von RR-Krisen	-	91%	OP, 1.-2. Tag

2.5 Psychiatrische Erhebungen

Die Bewertung einer psychischen Auffälligkeit erfolgte aufgrund einer begleitenden psychiatrischen Exploration. Diese wurde am Tag vor der Operation zusammen mit kurzer neurologisch-psychiatrischer Anamneseerhebung sowie Fragebögen durchgeführt.

Weitere Explorationen fanden auch am 4., 7. und 12. postoperativen Tag statt. Dabei fanden folgende Fragebögen Verwendung:

AMDP (AMDP = Arbeitsgemeinschaft für Methodik und Dokumentation in der Psychiatrie).

Hierbei handelt es sich um eine standardisierte Bewertung des prä- bzw. postoperativen psychischen Befundes.

Es wurde eine Gesamtscore gebildet, der alle psychopathologischen Auffälligkeiten beinhaltet.

Außerdem wurden nach BAUMANN (5) und MOMBOUR (77) folgende drei Syndrome ermittelt:

1. halluzinatorisch-desintegratives Syndrom
2. psychoorganisches Syndrom
3. gehemmt-depressives Syndrom

3. ERGEBNISSE

3.1 Häufigkeit postoperativer psychopathologischer Auffälligkeiten

Von 23 Patienten, die die Operation überlebten, zeigten sechs keinerlei Anzeichen postoperativer psychologischer Komplikationen. Neun Patienten waren geringgradig auffällig mit einer kurzfristig depressiv-angespannten Symptomatik. Acht Patienten waren eindeutig aufgrund einer klinischen Symptomatik als psychotisch einzustufen. Diese acht

deutlich auffälligen Patienten konnten ihrerseits wiederum untergliedert werden. Sie wurden in eine psychoorganische, eine halluzinatorisch-desintegrative und eine gehemmt-depressive Gruppe unterteilt (vgl. Tabelle 9).

Tabelle 9

Häufigkeit postoperativer Auffälligkeiten

Symptomatik	n _{absolut} (n _{ges} = 23)	n _{relativ} (%)
unauffällig	6	26
leicht auffällig	9	39
psychotisch (Gesamtgruppe)	8	35
gehemmt-depressiv	3	13
halluzinatorisch-des-integrativ	2	9
psychoorganisch	3	13

Die Inzidenz schwerer psychopathologischer Komplikationen betrug (bei einem selektierten Patientengut mit Aortenklappenersatz) 35%.

3.2 Dauer postoperativer psychopathologischer Auffälligkeiten

Der Zeitraum, über den die psychotischen Patienten Auffälligkeiten zeigten, gliedert sich wie folgt auf: (vgl. Tabelle 10)

Tabelle 10

Dauer der psychopathologischen Auffälligkeiten

Syndrom	Dauer
psychoorganisch	2.- 3. Tag
	6.-10. Tag
	6.-10. Tag
gehemmt-depressiv	3.-12. Tag
	8.-12. Tag
	3.- 5. Tag
halluzinatorisch- desintegrativ	4.- 5. Tag
	3.-12. Tag

In der Abbildung 2 sind die Durchschnittswerte der AMDP-Beurteilung von allen 23 Patienten sowie deren zeitlicher Verlauf dargestellt.

Abbildung 2

AMDP - Total Score



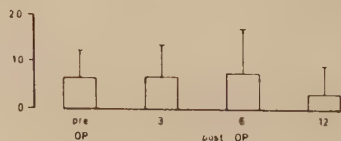
Psychoorganisches Syndrom



halluzinatorisch-desintegratives Syndrom



gehemmt-depressives Syndrom



Psychopathologische Syndrome bei 23 männlichen Patienten vor und nach der Operation am offenen Herzen. (AMDP - Total - Score, psychoorganisches Syndrom, halluzinatorisch-desintegratives Syndrom, gehemmt-depressives Syndrom.)

3.3 Beziehungen zwischen prä- und postoperativem psychopathologischem Befund

Positiv korrelierte der postoperative psychopathologische Befund (AMDP - total - scores) mit dem präoperativen AMDP - Score; ($r = 0,53$; $p < 0,01$).

Ebenfalls ergaben sich signifikante Korrelationen bei einer Differenzierung des postoperativen psychopathologischen Befundes in verschiedene Syndrome:

Zum präoperativen Befund korrelieren positiv:

- a) das psychoorganische Syndrom ($r = 0,65$ $p < 0,001$)
- b) das gehemmt-depressive Syndrom ($r = 0,52$ $p < 0,01$)
- c) das halluzinatorisch-desintegrative Syndrom
($r = 0,64$ $p < 0,001$)

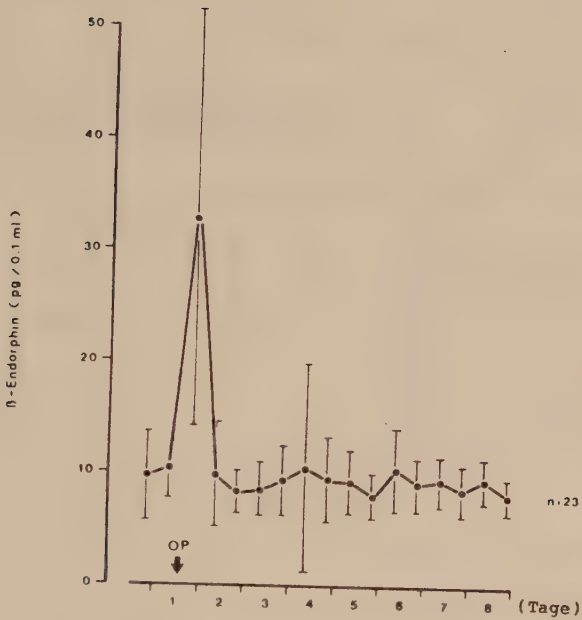
3.4 Auswertung der β -Endorphin-Werte

Aus den gemessenen β -Endorphin-Werten (Zahl der Blutentnahmen = 17) wurde der Durchschnitt gebildet. In Abbildung 3 sind die Mittelwerte der 23 Patienten über die 17 Blutabnahmen graphisch dargestellt. Abbildung 3 gibt somit einen Überblick über den Kurvenverlauf der Veränderungen der β -Endorphin-Spiegel im Untersuchungszeitraum. Postoperativ erfolgte die erste Blutentnahme sobald der Patient auf die Intensivstation verlegt worden war.

Der Profilverlauf in Abb. 3 zeigt von präoperativen β -Endorphin-Werten ausgehend einen starken Anstieg. Dieser entspricht ca. 200 %. Drei Spitzenwerte liegen dabei zwischen 26.1 pg / 0,1 ml und 51.4 pg / 0,1 ml, was hier einen Anstieg um 420 - 830 % bedeutet. Am 1. postoperativen Tag tritt ein rascher Abfall der Werte ein, die sich dann auf das präoperative Niveau einpendeln.

Eine Differenzierung zwischen postoperativ deutlich auffälligen (n = 8) und normalen Patienten (n = 15) wird in Abbildung 4 dargestellt.

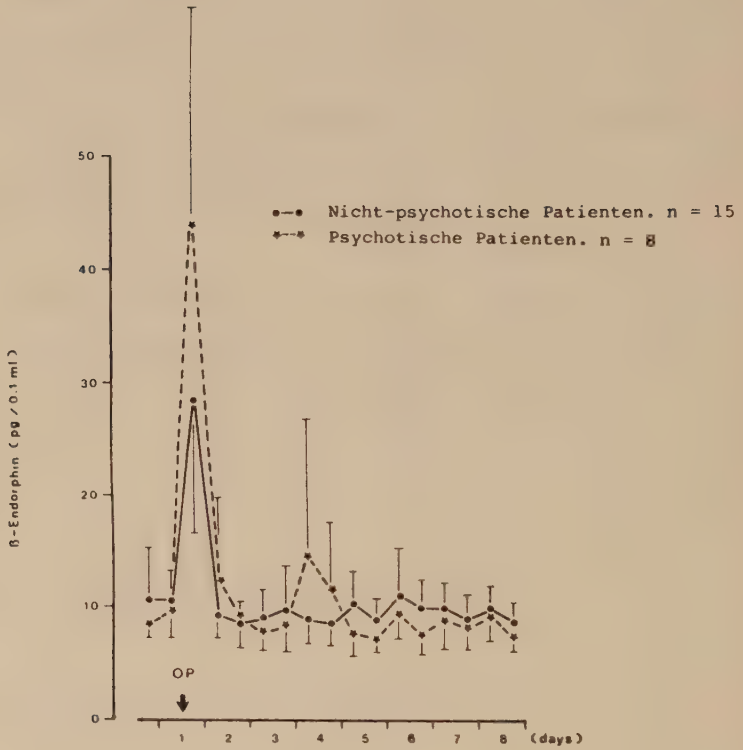
Abbildung 3



β -Endorphin vor und nach Operationen am offenen Herzen im Serum von 23 männlichen Patienten (Mittelwert $\pm$ Standardabweichung)

Die Blutentnahmen erfolgten um 7.00 Uhr und um 16.00 Uhr vom Tag vor der Operation bis zum 7. postoperativen Tag.

Abbildung 4



β -Endorphin vor und nach Operationen am offenen Herzen im Serum von 15 nicht psychotischen und 8 psychotischen Patienten (Mittelwert $\pm$ Standardabweichung).

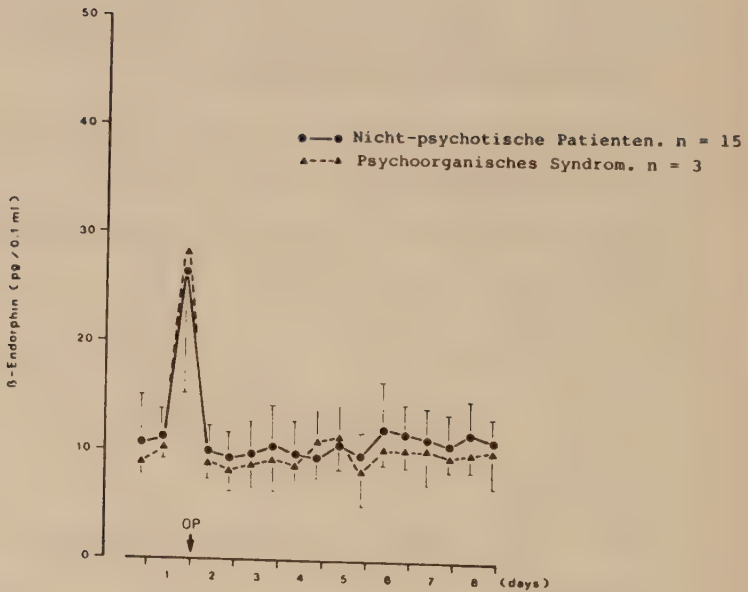
Aus der graphischen Darstellung ist zu erkennen, daß zwischen der Gesamtgruppe der psychotischen Patienten ($n = 8$) und der Gruppe der übrigen Patienten ($n = 15$) keine deutlichen Abweichungen in den β -Endorphin-Spiegeln bestehen. Dieses Ergebnis wird durch eine Varianz-Analyse bestätigt. Es konnte zwischen den beiden Gruppen kein signifikanter Unterschied errechnet werden.

Entsprechend dem vorherrschenden Syndrom wurden die 8 psychotischen Patienten aufgeteilt und dem nicht psychotischen Kollektiv gegenübergestellt. Einen graphischen Überblick darüber vermitteln die Abbildungen 5, 6 und 7.

Es wurde jeweils eine psychotische Untergruppe mit dem nicht psychotischen Kollektiv ($n = 15$) verglichen.

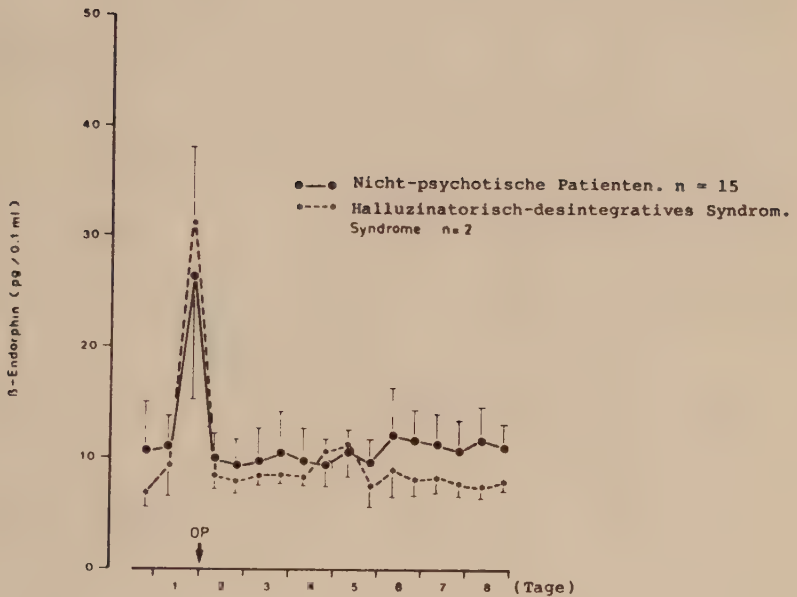
Abweichungen bezüglich der β -Endorphin-Spiegel lassen sich weder bei der halluzinatorisch-des-integrativen Gruppe ($n = 2$), noch beim psychoorganischen Patientenkollektiv ($n = 3$), noch beim gehemmt-depressiven Syndrom ($n = 3$) feststellen. Es zeigen sich bei allen Gruppen unmittelbar postoperativ hohe β -Endorphin-Spiegel, die jedoch am 1. postoperativen Tag stark abfallen und sich dann dem präoperativen Niveau angleichen.

Abbildung 5



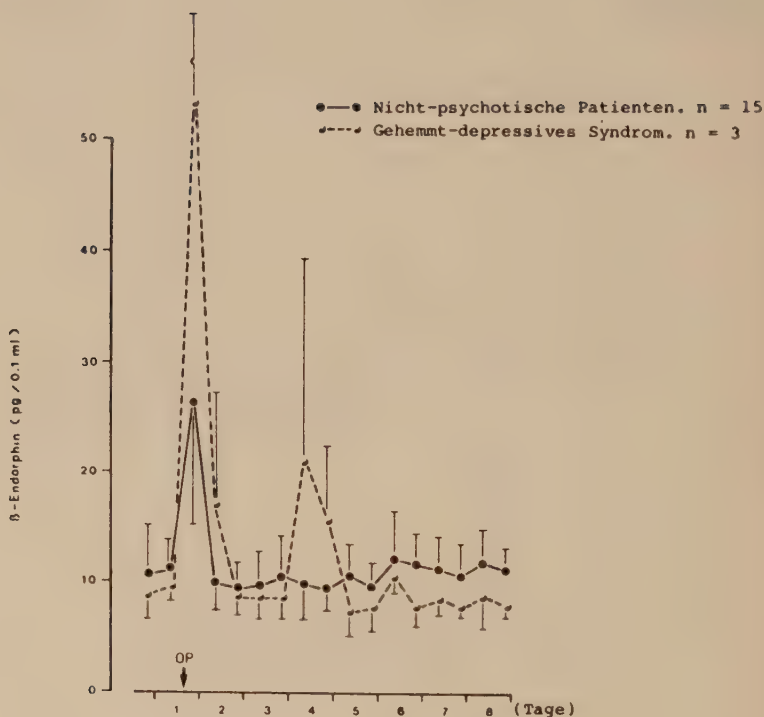
β -Endorphin vor und nach Operationen am offenen Herzen im Serum von 15 nicht-psychotischen und 3 Patienten mit psychoorganischem Syndrom.
(Mittelwerte $\pm$ Standardabweichung)

Abbildung 6



β -Endorphin vor und nach Operationen am offenen Herzen im Serum von 15 nicht-psychotischen und 2 Patienten mit halluzinatorisch-desintegrativem Syndrom. (Mittelwerte $\pm$ Standardabweichung)

Abbildung 7



β -Endorphin vor und nach Operationen am offenen Herzen im Serum von 15 nicht-psychotischen und 3 Patienten mit gehemmt-depressivem Syndrom.
(Mittelwerte $\pm$ Standardabweichung)

3.5 Beziehungen zwischen β -Endorphin-Serum- Werten und psychopathologischen bzw. psychologischen Variablen

Die β -Endorphin-Serum-Werte wurden mit psychologischen Parametern nach der AMDP-Skala korreliert.
(vgl. Tabelle 11)

Tabelle 11

	$\bar{x}$ ges.	prä.Op.	Op.	2.-4. postop. Tag	6.-7. postop. Tag
AMDP	-0.10	-0.13	0.08	-0.07	-0.15
total prä.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.
AMDP	0.09	-0.21	0.35	0.07	-0.34
total post	n.s.	n.s.	p < 0.05	n.s.	n.s.
AMDP post	0.34	-0.12	0.55	0.33	-0.29
gehemmt-depressi- ves Syndrom	n.s.	n.s.	p < 0.005	n.s.	n.s.
AMDP post	-0.04	-0.28	0.15	0.04	-0.31
halluzinatorisch- desintegratives Syndrom	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.
AMDP post	0.04	-0.31	0.27	0.05	-0.32
psychoorg. Syndrom	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.

Korrelation zwischen Psychopathologie und β -Endorphin-Serum-Spiegel

$\bar{x}$ ges. = Mittelwert aller 17 Blutproben

prä.Op. = Mittelwert der Blutproben am Tag vor der
Operation (16.00 Uhr) und am Morgen der
Operation (7.00 Uhr)

p = Pearson's Korrelationskoeffizient

n.s. = nicht signifikant

3.6 Auswertung der kardiovaskulären Parameter

Präoperative Risikofaktoren, intra- und postoperative Komplikationen (Rethorakomien, Kardioversionen, hypotone Kreislaufkrisen), die als Prädiktoren für das Auftreten psychopathologischer Störungen angesehen werden, sind in Tabelle 12 aufgeführt.

Tabelle 12

Übersicht über die Inzidenz prädisponierender somatischer Faktoren bei normalen und psychotischen Patienten

Parameter	Art der Psychose	Anzahl	davon psychotisch
Intraoperative Komplikationen	gehemmt-depressiv psychoorganisch	5	2
Rethorakomien	gehemmt-depressiv	1	1
Kardioversionen	gehemmt-depressiv	2	1
Notoperationen	psychoorganisch	4	2
Hyperurikämie	gehemmt-depressiv psychoorganisch	2	2
Alkohol.-Sedativabusus	halluzinatorisch- desintegrativ	1	1
hypotone RR-Krisen	halluzinatorisch- desintegrativ	1	1
Bypass über 2 Std.	gehemmt-depressiv	1	1
präop.bestehende neuro- psychiatr. Störungen	halluzinatorisch- desintegrativ	1	1
postop.neurologische Störungen	- - - - -	1	-

Aus der Tabelle 12 ist ersichtlich, daß bei dem normalen Patientenkollektiv ($n = 15$) 7 mal ein prädisponierender Faktor auftrat. Bei der psychotischen Gruppe ($n = 8$) dagegen konnten prädisponierende Anzeichen 12 mal festgestellt werden.

Damit waren beim psychotischen Patientenkollektiv 3 mal so häufig prädisponierende Faktoren zu finden.

Die Beziehungen der operativen und situativen Variablen zu den psychopathologischen Befunden bei den gesamten psychotischen Patienten bzw. bei einzelnen Syndromen zeigt Tabelle 13.

Dabei besteht nur zwischen Gesamtdauer des Krankenhausaufenthaltes, der Dauer des Aufenthaltes auf der Intensivstation und der Dauer der Nichtansprechbarkeit nach der Operation (insbesondere beim psychoorganischen Syndrom $r = 0,53$; $p < 0,005$) eine signifikante Korrelation.

Tabelle 13

Beziehungen der situativen und operativen Variablen
zum postoperativen psychopathologischen Befund

	AMDP total	AMDP gehemmt- depressiv	AMDP hall.- desinte- grativ	AMDP psycho- org.
Alter	0.22 n.s.	0.19 n.s.	0.16 n.s.	0.22 n.s.
Zeit zwischen Diagnose und Operation	-0.03 n.s.	0.04 n.s.	-0.10 n.s.	-0.09 n.s.
Wartezeit	-0.06 n.s.	-0.13 n.s.	0.06 n.s.	0.01 n.s.
Operations- dauer	-0.01 n.s.	-0.05 n.s.	-0.03 n.s.	0.05 n.s.
Dauer der extrakorporalen Zirkulation (Bypasszeit)	0.33 n.s.	0.10 n.s.	-0.19 n.s.	-0.01 n.s.
Dauer der Nicht- ansprechbarkeit nach der Operation	0.45 p < 0.02	0.29 n.s.	0.51 p < 0.01	0.53 p < 0.005
Aufenthaltsdauer auf der Intensivstation	0.41 p < 0.05	0.44 p < 0.02	0.21 n.s.	0.32 n.s.
Aufenthalts- dauer im Herzzentrum	0.49 p < 0.01	0.49 p < 0.01	0.38 p < 0.05	0.39 p < 0.05

4. DISKUSSION

4.1 Kritische Betrachtungen zu Methodik und Patientenauswahl

Unter den zahlreichen somatischen, physikalischen, operativen und psychologischen Faktoren, die als Ursachen postoperativer psychischer Störungen diskutiert werden, gelten der Zustand des Patienten vor und nach der Operation, d.h. der Schweregrad der Herzerkrankung, die Dauer der Erkrankung und die postoperative Herzfunktion als allgemein akzeptierte determinierende Faktoren (10, 34, 44, 50, 53, 60, 65, 76, 99).

Deshalb war es das Ziel der Patientenauswahl, eine möglichst einheitliche Vergleichsgruppe hinsichtlich Dauer und Schweregrad der präoperativen Herzerkrankung und gleichartige Operationsbedingungen zu schaffen. Weiterhin sollten postoperativ möglichst ähnliche Voraussetzungen bezüglich Medikation und Zirkulation bestehen.

Es wurden ausschließlich Patienten mit Aortenklappenersatz in die Studie aufgenommen. Diese Festlegung auf eine bestimmte Diagnosegruppe wurde bereits 1976 von HUSE-KLEINSTOLL et al. (49) gefordert.

In einem Untersuchungszeitraum von sieben Monaten

erfüllten nur 26 Patienten die geforderten Kriterien. Bei einer Mortalität von 10% (d.h. 3 Patienten) verblieben 23 Patienten in der Studie.

Die beobachteten postoperativen Psychosen ($n = 8 \hat{=} 35\%$) mußten in verschiedene Syndrome aufgeteilt werden. Die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit zeigen somit wohl mehr den Charakter von Einzelbeobachtungen, eine statistisch gesicherte Aussage ist nur eingeschränkt möglich.

4.2 Häufigkeit postoperativer psychopathologischer Auffälligkeiten

Die Angaben über die Inzidenz postoperativer psychischer Störungen in der Herzchirurgie variieren sehr stark. Bezüglich der Gesamtinzidenz reichen die Schwankungen von 13,8% [LAYNE und YUDOFKY (64)] bis zu 100% [LEHMANN (66)]. Bei Aortenklappenersatz wird eine Häufigkeit postoperativer psychopathologischer Auffälligkeit von 27% [LAYNE und YUDOFKY (64)] bis zu 67% [BLACHLY und STARR (10)] angegeben. Es muß darauf hingewiesen werden, daß bei den beschriebenen Auffälligkeiten (siehe Abschnitt 1.2.3) keine einheitliche Nomenklatur und kein einheitlicher Bewertungsmaßstab für den Schweregrad besteht.

Außerdem verdient ein Phänomen, das BLACHER (9) als "hidden psychosis" bezeichnete, Beachtung, da im Sinne einer hohen "Dunkelziffer" eine wesentlich höhere Inzidenz naheliegt.

Weiterhin unterscheiden sich nach RABINER et al. (100) angeborene Vitien von erworbenen Herzfehlern durch eine signifikant niedrigere Rate postoperativer Psychosen. Auch die verschiedenen Klappenvitien unterscheiden sich in ihrer Psychoserate, wobei multiple Vitien an der Spitze liegen.

Die Häufigkeit postoperativer Psychosen bei Aortenklappenvitien wird von HUSE-KLEINSTOLL et al. (50) mit 40,7%, KORNFELD et al. (59) mit 38%, HELLER et al. (43) mit 35%, EGERTON und KAY (29) mit 33% angegeben. Das Ergebnis unserer Studie, bei der 35% der Patienten eine postoperative Psychose erlitten, stützt somit eher diese Resultate.

4.3 Dauer und Auftreten postoperativer psychopathologischer Auffälligkeiten

Die durchschnittliche Dauer aller psychopathologischen Auffälligkeiten betrug 5 Tage ($\pm 3,2$ SD). Dieses deckt sich mit den Angaben von MEYENDORF (76), der 3-7 Tage feststellte, sowie von PIERINGER und REISNER (98), die 5-8 Tage ermittelten.

Die Psychosen traten gehäuft ab dem 3. bzw. 6. postoperativen Tag auf. Jedoch ebenso widersprüchlich wie die Aussagen über die Häufigkeit sind auch die Ergebnisse verschiedenster Studien bezüglich Dauer und Manifestation von postoperativen psychischen Störungen (siehe Abschnitt 1.2.4). Nach KORNFELD et al. (59), MEYENDORF (76), DUBIN et al. (28) findet sich ein gehäuftes Auftreten am dritten bis fünften postoperativen Tag; nach MORSE und LITIN (78) am dritten postoperativen Tag, nach JAKUBIK (53) am zweiten bis fünften und nach HAZÁN (42) am zweiten bis siebten postoperativen Tag. Unser Resultat liegt ebenfalls in diesem Bereich.

4.4 Beziehungen zwischen prä- und postoperativem psychopathologischen Befund

Präoperativ auffällige Patienten zeigten auch postoperativ eine gehäufte psychopathologische Auffälligkeit. Dieses Ergebnis bestätigen die Autoren RUBINSTEIN u. THOMAS (108), MEYENDORF (76), BLACHLY und STARR (10), EGERTON und KAY (29), DENCKER und SANDAHL (26), die eine präoperativ bestehende psychopathologische Auffälligkeit als determinierenden Faktor für eine postoperative Psychopathologie ermittelten, sowie die Resultate

von HELLER et al. (44), die bei präoperativ Depressiven eine erhöhte Anzahl postoperativer Komplikationen feststellten.

Dieser Zusammenhang zeigt sich besonders gravierend zwischen einer präoperativen Auffälligkeit und dem halluzinatorisch-desintegrativen Syndrom ($p < 0,001$), wie bereits BLACHLY und STARR (10), HELLER et al. (44) und KORNFELD et al. (59) angeben.

Ebenso hochsignifikant ist dieser Zusammenhang aber auch beim psychoorganischen Syndrom ($p < 0,001$). Möglicherweise ist dieses als Folge einer präoperativ bestehenden organischen Hirnschädigung zu sehen. Nach HUSE-KLEINSTOLL et al. (49), MEYENDORF (75, 76), FREYHAN et al. (34), HAZÁN (42), SPEIDEL et al. (114) und KORNFELD et al. (59) zeigt ein präoperatives hirnorganisches Defizit (z.B. aufgrund einer durchgemachten Hirnembolie) einen deutlichen Bezug zur postoperativen Psychose.

4.5 Beta-Endorphin-Werte

Zwischen der Gesamtgruppe der psychotischen Patienten ($n = 8$) und dem nicht psychotischen Patientenkollektiv bestanden keine deutlichen Abweichungen bezüglich der Beta-Endorphin-Serum-Spiegel. Alle Patienten zeigten unmittelbar postoperativ hohe Beta-Endorphin-Serum-Spiegel, die sich am 1. post-

operativen Tag auf das präoperative Niveau einpendelten. Diese unmittelbar postoperativ hohen Beta-Endorphin-Spiegel im Serum dürften als Streßantwort des Organismus zur Leistungsanpassung angesehen werden. Nach Einwirkung von Stressoren verschiedenster Art stellten auch andere Autoren eine Erniedrigung des Hypophysengehaltes an Endorphinen und eine parallele Zunahme der Endorphinkonzentration im Plasma fest (4, 11, 40, 62, 107, 110, 129). NABER et al. (82) fanden eine geringe Erhöhung der Beta-Endorphin- und Opiataktivität im Plasma nach physischem Streß. COHEN et al. (20) und COLT et al. (22) berichten, daß stärker angreifende Stressoren vorhanden sein müssen, um eine Zunahme der Beta-Endorphinkonzentrationen im Plasma festzustellen. PICKAR et al. (96) studierten die Auswirkungen, die der Streß einer Operation (Laparotomie) auf den Beta-Endorphin-Plasma-Spiegel besitzt. Dabei wird der Streß, den eine Operation darstellt, als potenter Stimulator von Beta-Endorphin-Plasma-Spiegeln bezeichnet. Die Endorphine, die bei Streß aus der Hypophyse freigesetzt werden und in den Blutkreislauf mit peripherem Ziel im Organismus gelangen, dürften die Funktion eines tropen Hormons besitzen. Bei der Streßverarbeitung mögen sie die Rolle von Neuromodulatoren und Neurotransmittern

spielen und eine Kontrollfunktion der Katecholaminausschüttung aus dem Nebennierenmark ausüben (63, 92, 120). Weiterhin spricht die neuroendokrine Wirkung von Beta-Endorphin für eine gewisse Rolle des endogenen Opiatsystems bei der Streßverarbeitung. Auch bei unseren Ergebnissen zeigt sich in den unmittelbar postoperativ hohen Beta-Endorphinspiegeln die Streßantwort auf den operativen Eingriff (Operation am offenen Herzen mit Aortenklappenersatz).

Am Operationstag selbst bestand eine Korrelation ($p < 0,05$) zwischen hohen Beta-Endorphin-Serum-Spiegeln und psychopathologischen Auffälligkeiten. Dieser Befund ist mit Vorbehalt zu interpretieren, da der direkt nach der Operation erhobene Beta-Endorphinspiegel auch von Medikamenten beeinflusst wird und die erzielte Korrelation wohl eher zufälliger Natur ist bzw. einen "Artefakt" darstellt.

Ein deutlicher Unterschied in der endokrinen Reaktion zwischen Patienten, die nach offenen Herzoperationen psychopathologische Auffälligkeiten zeigten und postoperativ unauffälligen Patienten ist nicht vorhanden. Untersuchungen der letzten Jahre berichten von erhöhten Beta-Endorphinkonzentrationen im Plasma oder Liquor bei Schizophrenie, bei manisch-depressiven Störungen und bei Depression

(2, 14, 27, 68, 74, 102, 104, 117). Unsere Studie, in der postoperativ psychotische Patienten keine erhöhten Beta-Endorphinkonzentrationen im Serum aufwiesen, deutet somit mehr in Richtung neuerer Untersuchungen von ALEXOPOULOS et al. (1), EMRICH et al. (30), GERNER und SHARP (36), NABER et al. (83) und PICKAR et al. (95), die bei manisch-depressiven Störungen und bei Depression, sowie von EMRICH et al. (30, 31), NABER et al. (83, 84, 86), RIMÓN et al. (103) und ROSS et al. (106), die bei Schizophrenie, manisch-depressiven Störungen und bei Depression keine Erhöhung der Beta-Endorphinkonzentration im Plasma oder Liquor feststellen konnten.

Bei einem syndromorientierten Vorgehen zeigte sich eine Korrelation ($p < 0,005$) zwischen hohen Beta-Endorphin-Serum-Spiegeln am Op-Tag und dem gehemmt-depressiven Syndrom. Auch bei diesem Ergebnis ist zu beachten, daß der direkt postoperativ erhobene Beta-Endorphin-Serum-Spiegel von Medikamenten abhängig und die Korrelation rein zufällig sein kann. Man muß jedoch den Sekretionsmechanismus von Beta-Endorphin und ACTH, die nach GUILLEMIN (41) gemeinsam und in äquimolarem Verhältnis von der Hypophyse als Streßantwort ausgeschüttet werden, die parallele Erhöhung von Beta-Endorphin- und Cortisolkonzentrationen im Plasma während operativem Streß (96), "Pro-Opiocortin" als gemeinsame Aus-

gangssubstanz für ACTH, Beta-Lipotropin und Beta-Endorphin (72) und die enge Verbindung zwischen Beta-Endorphin und der HPA-Achse nach MAINS et al. (72), GUILLEMIN et al. (40) und VALE et al. (123) in Betracht ziehen, ebenso wie den Zusammenhang von Cortisol-Hypersekretion und endogenen Depressionen [SACHAR et al. (109), CARROLL et al. (15, 16, 17), GERNER u. WILKINS (37)]. Nach COHEN et al. (21) besteht sogar eine direkte Beziehung zwischen Beta-Endorphinkonzentrationen im Plasma und Cortisolplasmaspiegel bei Depression.

4.6 Auswertung kardiovaskulärer Parameter; Beziehungen der situativen und operativen Variablen zum postoperativen psychopathologischen Befund

Die Korrelation der situativen Variablen mit postoperativen psychopathologischen Auffälligkeiten zeigte signifikante Zusammenhänge für die Dauer der Nichtansprechbarkeit nach der Operation (Gesamtgruppe der psychotischen Patienten $p < 0,02$, halluzinatorisch-desintegratives Syndrom $p < 0,01$, psychoorganisches Syndrom $p < 0,005$), für die Aufenthaltsdauer auf der Intensivstation (Gesamtgruppe der psychotischen Patienten $p < 0,05$, gehemmt-depressives Syndrom $p < 0,02$) sowie für die Aufenthaltsdauer im Herzzentrum (Gesamt-

gruppe der psychotischen Patienten $p < 0,01$,
gehemmt-depressives Syndrom $p < 0,01$, halluzina-
torisch-desintegratives Syndrom $p < 0,05$, psycho-
organisches Syndrom $p < 0,05$).

Diese Ergebnisse dürfen wohl als Folge des Schwere-
grades der Herzerkrankung angesehen werden und
decken sich mit den Berichten von DAVIES-OSTERKAMP
und MÖHLEN (25, 79).

5. ZUSAMMENFASSUNG

Ein gestörter Endorphin-Metabolismus bei Patienten mit endogenen Psychosen wird diskutiert. Zur Untersuchung der Frage, ob bei Psychosen nach Operationen am offenen Herzen eine veränderte Sekretion des β -Endorphins vorliegt, wurde diese Arbeit durchgeführt.

Von 26 männlichen Patienten, die einen Aortenklappenersatz erhielten, überlebten 23. Die durchschnittliche Operationsdauer betrug 180 ± 90 Minuten, die Dauer der extrakorporalen Zirkulation 85 ± 37 Minuten. Vom Abend vor der Operation bis zum Nachmittag des 7. postoperativen Tages wurden Blutproben entnommen und die β -Endorphin-Werte bestimmt. Am Tag vor der Operation sowie am 3., 6. und 12. postoperativen Tag wurden die Patienten psychiatrisch exploriert. Kardiovaskuläre Parameter und Medikamentengaben im Erhebungszeitraum wurden dokumentiert.

Acht Patienten reagierten mit einer postoperativen Psychose. Dieses entspricht 35%. Von den psychotischen Patienten wiesen 3 ein psychoorganisches Syndrom, 2 ein halluzinatorisch-desintegratives Syndrom und 3 ein gehemmt-depressives Syndrom auf.

Der β -Endorphin-Serum-Spiegel zeigte präoperativ

keine Korrelation mit dem psychopathologischen Befund. Unmittelbar nach der Operation war der Spiegel um ca. 200% erhöht; am Tag nach der Operation war β -Endorphin im Serum der meisten Patienten aber wieder im Normbereich. Postoperativ wurden keine eindeutigen Beziehungen zwischen Psychopathologie und β -Endorphin-Serum-Spiegel gefunden, lediglich am Op-Tag ergaben sich signifikante Korrelationen, die aber Zufallsbefunde darstellen könnten.

Die postoperative psychopathologische Auffälligkeit korrelierte mit der Dauer der Nichtansprechbarkeit nach der Operation, der Aufenthaltsdauer auf der Intensivstation und der Aufenthaltsdauer im Herzzentrum.

Die Ergebnisse dieser Arbeit zeigen keinen klaren Zusammenhang zwischen postoperativen psychopathologischen Auffälligkeiten in der Herzchirurgie und erhöhten Beta-Endorphinspiegeln im Serum.

7. LITERATURVERZEICHNIS

- (1) **Alexopoulos, G.S., Inturrisi, C.E.,**
Lipman, R., Frances, R., Haycox, J.,
Dougherty, J.H.Jr., Rossier, J.:
Plasma immunoreaktive β -endorphin
levels in depression
Arch. Gen. Psychiatry 40 (1983)
S. 181 - 183
- (2) **Almay, B.G., Johansson, F.,**
von Knorring, L., Terenius, L.,
Wahlström, A.:
Endorphins in chronic pain I:
Differences in CSF endorphin levels
between organic and psychogenic pain
syndromes
Pain 5/2 (1978) S. 153 - 162
- (3) **Angst, J., Autenrieth, V., Brem, F.,**
Koukkou, M., Meyer, H., Stassen, H.H.,
Storck, U.:
Preliminary results of treatment with
 β -endorphin in depression
in Usdin, E., Bunney, W.E., Kline, N.S. (Hrsg.):
Endorphins in Mental Health Research,
London (1979) S. 518 - 528

- (4) Baizman, E.R., Cox, B.M., Osman, O.H.,
Goldstein, A.:
Experimental alterations of endorphin
levels in rat pituitary
Neuroendocrinology 28/6 (1979) S. 402 - 414
- (5) Baumann, U.:
Diagnostische Differenzierungs-
fähigkeit von Psychopathologie-Skalen
Arch. Psychiat. Nervkrankh. 219, (1974) S. 89 - 103
- (6) Beckett, A.H. Casy, A.F.:
Synthetic analgesics: stereochemical
considerations
J. Pharm. Pharmacol. 6 (1954) S. 986 - 1001
- (7) Berger, P.A. Watson, S.J., Akil, H.,
Elliot, G.R., Rubin, R.T., Pfeffer-
baum, A., Davis, K.L., Barchas, J.D.,
Li, C.H.:
Beta - endorphin and schizophrenia
Arch. Gen. Psychiat. 37/6 (1980)
S. 635 - 640
- (8) Berger, P.A., Barchas, J.D.:
Studies of β -endorphin in patients
with mental illness
Hormonal Proteins and Peptides 10
(1981) S. 293 - 310

- (9) **Blacher, R.S.:**
The hidden psychosis of open-heart
surgery
JAMA 222 (1972) S. 305 - 308
- (10) **Blachly, P.H., Starr, A.:**
Post-cardiotomy delirium
Am.J. Psychiat. 121 (1964) S. 371 - 375
- (11) **Bläsigg, J., Höllt, V., Bäuerle, U., Herz, A.:**
Involvement of endorphins in emotional
hyperthermia of rats
Life Sci. 23/25 (1978) S. 2525 - 2532
- (12) **Bloom, F., Segal, D., Ling, N., Guillemin, R.:**
Endorphins: Profound behavioral effects
in rats suggest new etiological factors
in mental illness
Science 194/4265 (1976) S. 630 - 632
- (13) **Bradbury, A.F., Smyth, D.G., Snell, G.R.,
Birdsall, N.J.M., Holme, E.C.:**
C-fragment of lipotropin has high
affinity for brain opiate receptors
Nature 260 (1976) S. 793 - 795

- (14) **Brambilla, F., Genazzani, A.R., Facchinetti, F., Parrini, D., Petraglia, F., Sacchetti, E., Scarone, S., Gustalla, A., D'Antona, N.:**
 β -endorphin and β -lipotropin plasma levels in chronic schizophrenia, primary affective disorders and secondary affective disorders
Psychoneuroendocrinology 6/4 (1981) S.321-330
- (15) **Carroll, B.J., Curtis, G.C., Mendels, J.:**
Cerebrospinal fluid and plasma free cortisol concentrations in depression
Psychol. Med. 6/2 (1976) S. 235 - 244
- (16) **Carroll, B.J., Curtis, G.C., Mendels, J.:**
Neuroendocrine regulation in depression.
I. Limbic system-adrenocortical dysfunction
Arch. Gen. Psychiatry 33/9 (1976)
S. 1039 - 1049
- (17) **Carroll, B.J., Curtis, G.C., Mendels, J.:**
Neuroendocrine regulation in depression.
II. Discrimination of depressed from nondepressed patients
Arch. Gen. Psychiatry 33/9 (1976)
S. 1051 - 1058

- (18) **Catlin, D.H., Poland, R.E., Gorelick, D.A.,**
Gerner, R.H., Hui, K.K., Rubin, R.T.,
Li, C.H.:
Intravenous infusion of beta-endorphin
increases serum prolactin, but not
growth hormone or cortisol, in depressed
subjects and withdrawing methadone addicts
J. Clin. Endocrinol. Metab. 50/6 (1980)
S. 1021 - 1025
- (19) **Chihara, K., Arimura, A., Coy, D.H.,**
Schally, A.V.:
Studies on the interaction of endorphins,
substance P. and endogenous somatostatin
in growth hormone and prolactin release
in rats
Endocrinology 102/1 (1978) S. 281 - 290
- (20) **Cohen, M.R., Pickar, D., Dubois, M.,**
Roth, Y.F., Naber, D., Bunney, W.E.Jr.:
Surgical stress and endorphins
The Lancet 24 (1981) S. 213 - 214
- (21) **Cohen, M.R., Pickar, D., Extein, I.,**
Gold, M.S., Sweeney, D.R.:
Plasma cortisol and β -endorphin
immunoreactivity in nonmajor and major
depression
Am. J. Psychiatry 141 (1984) S. 628 - 632

- (22) **Colt, E.W.D., Wardlaw, S.L., Frantz, A.G.:**
The effect of running on plasma
 β -endorphin
Life Sciences 28/14 (1981) S. 1637 - 1640
- (23) **Cusan, L., Dupont, A., Kledzik, G.S.,
Labrie, F.:**
Potent prolactin and growth hormone
releasing activity of more analogues
of met-enkephalin
Nature 268/5620 (1977) S. 544 - 547
- (24) **Dahme, B., Achilles, I., Flemming, P.,
Götze, P., Meffert, J., Huse-Kleinstoll, H.,
Polonius, M.J., Rodewald, G., Speidel, H.:**
Klassifikation psychopathologischer
Auffälligkeiten nach Herzoperationen
Thoraxchirurgie 25 (1977) S. 345 - 349
- (25) **Davies-Osterkamp, S., Möhlen, K.:**
Postoperative course after cardiac
surgery as correlated with preoperative
fear and its control
Med. Psychol. 4 (1978) S. 247 - 260
- (26) **Dencker, S.J., Sandahl, A.:**
Major mental disturbances in a series
of patients surgically treated for
mitral stenosis
Acta Psychiat. Scand. 38 (1962) S. 117 - 123

- (27) **Domschke, W., Dickschas, A., Mitznegg, P.:**
CSF beta-endorphin in schizophrenia
Lancet 1/8124 (1979) S. 1024
- (28) **Dubin, W.R., Field, H.L., Gastfriend, D.R.:**
Postcardiotomy delirium: a critical review
J. Thorac. Cardiovasc. Surg. 77 (1979)
S. 586 - 594
- (29) **Egerton., N., Kay, J.H.:**
Psychological disturbance associated
with open-heart surgery
Brit. J. Psychiat. 110 (1964) S. 433 - 439
- (30) **Enrich, H.M. Höllt, V., Kissling, W.,
Fischler, M., Laspe, H., Heinemann, H.,
von Zerssen, D., Herz. A.:**
Beta-endorphin-like immunoreactivity
in cerebrospinal fluid and plasma of
patients with schizophrenia and other
neuropsychiatric disorders
Pharmakopsychiatr. Neuropsychopharmakol.
12/3 (1979) S. 269 - 276

- (31) **Enrich, H.M., Höllt, V., Bergmann, M.,**
Kissling, W., Schmid, W., von Zerssen, D.,
Herz, A.:
Plasma levels of beta-endorphin under
chronic neuroleptic treatment in
schizophrenic patients: failure of
naloxone to counteract curativ effects
of neuroleptic drugs
Adv. Biochem. Psychopharmacol. 22 (1980)
S. 489 - 502
- (32) **Poley, K.M., Kourides, J.A., Inturrisi, C.E.,**
Kaiko, R.F., Zaroulis, C.G., Posner, J.B.,
Houde, R.W., Li, C.H.:
Beta-endorphin: analgesic and hormonal
effects in humans
Proc. Natl. Acad. Sci. (USA) 16/10
(1979) S. 5377 - 5381
- (33) **French, E.D., Bloom, F.E., Rivier, C.,**
Guillemin, R., Rossier, J.:
Morphine or stress induced increases
of plasma b-endorphin and prolactin
are prevented by dexamethasone
pretreatment
Soc. Neurosci. Abstr. 4 (1978) S. 1285

- (34) **Freyhan, F.A., Gianelli, S.Jr.,**
O'Connel, R.A., Mayo, J.A.:
Psychiatric complications following
open-heart surgery
Compr. Psychiat. 12 (1971) S. 181 - 195
- (35) **Gerner., R.H., Catlin, D.H., Gorelick, D.A.,**
Hui, K.K., Li, C.H.:
Beta-endorphin. Intravenous infusion
causes behavioral change in psychiatric
inpatients
Arch. Gen. Psychiatry 37/6 (1980) S. 642 - 647
- (36) **Gerner, R.H., Sharp, B.:**
CSF beta-endorphin-immunoreactivity
in normal, schizophrenic, depressed,
manic and anorexic subjects
Brain Res. 237/1 (1982) S. 244 - 247
- (37) **Gerner, R.H., Wilkins, J.N.:**
CSF-Cortisol in patients with
depression, mania or anorexia nervosa
and in normal subjects
Am. J. Psychiat. 140 (1983) S. 92 - 94

- (38) **Gold, M.S., Donabedian, R.K., Dillard, M.Jr., Slobetz, F.W., Riordan, C.E., Kleber, H.D.:**
Antipsychotic effect of opiate agonists
Lancet 2/8034 (1977) S. 398 - 399

- (39) **Götze, P.:**
Der herzoperierte Patient aus psychiat-
rischer und neurologischer Sicht
Fortschr. Med. 99/43 (1981) S. 1799 - 1806

- (40) **Guillemin, R., Vargo, T.M., Rossier, J., Minick, S., Ling, N., Rivier, C., Vale, W., Bloom, F.E.:**
 β -endorphin and adrenocorticotropin
are secreted concomitantly by the
pituitary gland
Science 197/4311 (1977) S. 1367 - 1369

- (41) **Guillemin, R.:**
Beta-lipotropin and endorphins:
implications of current knowledge
Hospital Practice 13/11 (1978) S. 53 - 60

- (42) **Hazán, S.J.:**
Psychiatric complications following
cardiac surgery
Part I: A review article
J. Thorac.Cardiovasc.Surg. 51 (1966) S. 307 - 319

- (43) **Heller, S.S., Frank, K.A., Malm, J.R.,**
Bowman, F.O.Jr., Harris, P.D.,
Charlton, M.H., Kornfeld, D.S.:
Psychiatric complications of open
heart surgery: a re-examination
New Engl. J. Med. 283/19 (1970) S. 1015 - 1020
- (44) **Heller, S.S., Frank, K.A., Kornfeld, D.S.,**
Malm, J.R., Bowman, F.O. Jr.:
Psychological outcome following
open-heart surgery
Arch. Intern. Med. 134 (1974) S. 908 - 914
- (45) **Heller, S.S., Kornfeld, D.S., Frank, K.A.,**
Hoar, P.F.:
Postcardiotomy delirium and cardiac output
Am. J. Psychiat. 136 (1978) S. 337 - 339
- (46) **Houck, J.C., Kimball, C., Chang, C.,**
Pedigo, N.W., Yamamura, H.I.:
Placental beta-endorphin-like peptides
Science 207/4426 (1980) S. 78 - 80
- (47) **Höllt, V., Przewlocki, R., Herz, A.:**
Radioimmunoassay of beta-endorphin basal
and stimulated levels in extracted rat plasma
Naunyn Schmiedebergers Arch. Pharmacol.
303/2 (1978) S. 171 - 174

- (48) Hughes, J., Smith, T.W., Kosterlitz, H.W.,
Fothergill, L.A., Morgan, B.A., Morris, H.R.:
Identification of two related penta-
peptides from the brain with potent
opiate agonist activity
Nature 258/5536 (1975) S. 577 - 580
- (49) Huse-Kleinstoll, G., Dahme, B., Flemming, B.,
Haag, A., Meffert, H.J., Polonius, M.J.,
Rodewald, G., Speidel, H.:
Einige somatische und psychologische
Prädiktoren für psychopathologische
Auffälligkeiten nach Herzoperationen
Thoraxchirurgie 24 (1976) S. 386 - 389
- (50) Huse-Kleinstoll, G., Dahme, B., Flemming, B.,
Götze, P., Meffert, H.J., Rodewald, G.,
Speidel, H.:
Open-heart surgery: somatic predictors
of postoperative psychopathology
Thorac. Cardiovasc. Surgeon 27 (1979)
S. 271 - 274
- (51) Jacquet, Y.F., Marks, N.:
The C-fragment of β -lipotropin:
an endogenous neuroleptic or antipsychotogen?
Sci. 194 (1976) S. 632 - 635

- (52) **Janowsky, D.S., Segal, D.S., Bloom, F.,
Abrams, A., Guillemin, R.:**
Lack of effect of naloxone on
schizophrenic symptoms
Am. J. Psychiatry 134/8 (1977) S. 926 - 927
- (53) **Jakubik, A.:**
Mental disorders in patients after
cardiosurgical operations
Acta Med. Pol. 13 (1972) S 103 - 111
- (54) **Jeffcoate, W.J., Rees, L.H., Mc Loughlin, L.,
Ratter, S.J., Hope, J., Lowry, P.J.,
Besser, G.M.:**
 β -endorphin in human cerebrospinal fluid
Lancet 2/8081 (1978) S. 119 - 121
- (55) **Jørgensen, A., Fog, R., Veilis, B.:**
Synthetic enkephalin analogue in
treatment of schizophrenia
Lancet 1/8122 (1979) S. 935
- (56) **Kimball, C.P.:**
Psychological responses to the experience
of open heart surgery: I
Am. J. Psychiat. 126/3 (1969) S. 348 - 359

- (57) **Kline, N.S., Li, C.H., Lehmann, H.E.,**
Lajtha, A., Laski, E., Cooper, T.:
Beta-endorphin-induced changes in
schizophrenic and depressed patients
Arch. Gen. Psychiatry 34/9 (1977)
S. 1111 - 1113
- (58) **Kline, N.S., Lehmann, H.E.:**
 β -endorphin therapy in psychiatric
patients
in Usdin, E., Bunney, W.E.Jr.,
Kline, N.S. (Hrsg.):
Endorphins in Mental Health Research
Macmillan Press, London (1979) S. 500 - 517
- (59) **Kornfeld, D.S., Heller, S.S., Frank, K.A.,**
Moskowitz, R.:
Personality and psychological factors
in postcardiotomy delirium
Arch. Gen. Psychiat. 31 (1974) S. 249 - 253
- (60) **Kornfeld, D.S., Heller, S.S., Frank, K.A.,**
Edie, R.N., Barsa, J.:
Delirium after coronary artery bypass
surgery
J. Thorac. Cardiovasc. Surg. 76 (1978)
S. 93 - 96

- (61) **Krebs, E., Roubicek, J.:**

EEG and clinical profile of a synthetic
analogue of methionine-enkephalin-
FK 33 - 824
Pharmakopsychiatr./Neuropsychopharmakol.
12/1 (1979) S. 86 - 93

- (62) **Krieger, D.T., Liotta, A., Li, C.H.:**

Human plasma immunoreactive beta-
lipotropin: correlation with basal and
stimulated plasma ACTH concentrations
Life Sci. 21/12 (1977) S. 1771 - 1778

- (63) **Kvetnansky, R., Weise, V.K., Kopin, I.J.:**

Elevation of adrenal tyrosine hydroxylase
and phenylethanolamine-N-methyl trans-
ferase by repeated immobilization of rats
Endocrinology 87 (1970) S. 744 - 749

- (64) **Layne, O.Z., Yudofsky, S.C.:**

Post-operative psychosis in cardiectomy:
the role of organic and psychiatric
factors
New Engl. J. Med. 284 (1971) S. 518 - 520

- (65) Lee, W.H., Brady, M.P., Rowe, J.M.,
Miller, W.C.:
Effects of extracorporeal circulation
upon behaviour, personality and brain
function
Part II: hemodynamic, metabolic and
psychometric correlations
Ann. Surg. 173/6 (1971) S. 1013 - 1023
- (66) Lehmann, H.J.:
Zerebrale Komplikationen nach Herz-
operationen
Med. Welt 22 (1971) S. 285 - 289
- (67) Li, C.H., Chung, D.:
Isolation and structure of an
untriakontapeptide with opiate activity
from camel pituitary glands
Proc. Natl. Acad. Sci. (USA) 73/4 (1976)
S. 1145 - 1148
- (68) Lindström, L.H. Widerlöv, E., Gunne, L.M.,
Wahlström, A., Terenius, L.:
Endorphins in human cerebrospinal fluid:
clinical correlations to some psychotic
states
Acta Psychiatr. Scand. 57/2 (1978) S. 153 - 164

- (69) **Ling, N., Burgus, R., Guillemin, R.:**
Isolation, primary structure and synthesis
of alpha-endorphin and gamma-endorphin,
two peptides of hypothalamic-hypophyseal
origin with morphinomimetic activity
Proc. Natl. Acad. Sci. (USA) 73/11 (1976)
S. 3042 - 3046
- (70) **Lord, J.A.H., Waterfield, A.A., Hughes, J.,
Kosterlitz, H.W.:**
Endogenous opioid peptides: multiple
agonists and receptors
Nature 267/5611 (1977) S. 495 - 499
- (71) **Mackay, A.V.P.:**
Psychiatric implications of endorphin
research
Brit. J. Psychiatry 135 (1979) S. 470 - 473
- (72) **Mains, R.E., Eipper, B.A., Ling, N.:**
Common precursor to corticotropins and
endorphins
Proc. Natl. Acad. Sci. (USA) 74/7 (1977)
S. 3014 - 3018

- (73) **Martin, W.R., Eades, C.G., Thompson, J.A.,**
Huppler, R.E., Gilbert, P.E.:
The effects of morphine- and nalorphine-
like drugs in the nondependent and
morphine - dependent chronic spinal dog
J. Pharmacol. Exp. Ther. 197/3 (1976)
S. 517 - 532
- (74) **Matthews, J., Akil, H., Greden, J., Watson, S.:**
Plasma measures of β -endorphin-like-
immunoreaktivität in depressives and other
psychiatric subjects
Life Science 31 (1982) S. 1867 - 1870
- (75) **Meyendorf, R.:**
Hirneinfarkt und Psychose
J. Neurol. 213 (1976) S. 163 - 177
- (76) **Meyendorf, R.:**
Psychische und neurologische Störungen
bei Herzoperationen
Fortschr. Med. 94/6 (1976) S. 315 - 320
- (77) **Mombour, W.:**
Syndrome bei psychiatrischen Erkrankungen.
Eine vergleichende Untersuchung mit Hilfe von
zwei Schätzskalen für den psychopathologischen
Befund (IMPS und AMP-Skala)
Arch. Psychiat. Nervkrankh. 219/4 (1974) S. 331-350

- (78) **Morse, R.M., Litin, E.M.:**

The anatomy of a delirium

Am. J. Psychiat. 128 (1971) S. 143 - 148

- (79) **Möhlen, K., Davies-Osterkamp, S.:**

Psychische und körperliche Reaktionen
bei Patienten der offenen Herzchirurgie
in Abhängigkeit von präoperativen
psychischen Befunden

Z. Psychosom. Med. Psychoanal. 25 (1979)
S. 128 - 140

- (80) **Naber, D., Pickar, D., Dionne, R.A.,**

Bowie, D.L., Ewels, B.A., Moody, T.W.,
Soble, M.G., Pert, C.B.:

Assay of endogenous opiate receptor
ligands in human CSF and plasma
Substance Alc. Actions/Misuse 1 (1980)
S. 83 - 91

- (81) **Naber, D., Pickar, D., Davies, G.C.,**

Cohen, R.M., Jimerson, D.C.,
Elchisak, M.A., Defraites, E.G., Kalin, N.H.,
Risch, S.C., Buchsbaum, M.S.:

Naloxone effects on β -endorphin, cortisol,
prolactin, growth hormone, HVA and MHPG
in plasma of normal volunteers

Psychopharmacology 74/2 (1981) S. 125 - 128

- (82) **Naber, D., Bullinger, M., Zahn, T.**
Johnson, J.L., Huhtaniemi, P., Pickar, D.,
Cohen, M.R., Bunney, W.E.Jr.:
Stress effects on β -endorphin and opioid
activity in human plasma: relation-
ships to psychophysiological and psycho-
logical variables
Psychopharmacology Bulletin 17/3 (1981)
S. 181 - 189
- (83) **Naber, D., Pickar, D., Post, R.M.,**
van Kammen, D.P., Waters, R.N.,
Ballenger, J.C., Goodwin, F.K., Bunney, W.E.Jr.:
Endogenous opioid activity and beta-
endorphin immunoreactivity in CSF of
psychiatric patients and normal volunteers
Am. J. Psychiatry 138/11 (1981) S. 1457 - 1462
- (84) **Naber, D., Münch, U., Wissmann, J.,**
Grosse, R., Ritt, R., Welter, D.:
Naloxone treatment for five days ineffective
in schizophrenia: neuroendocrine actions
of the antagonist
Acta Psychiat. Scand. 67 (1983) S. 265 - 271
- (85) **Naber, D., Pickar, D.:**
The measurement of endorphins in body fluids
Psychiatric Clinics of North America 6/3
(1983) S. 443 - 456

- (86) **Naber, D., Nedopil, N., Eben, E.:**
No correlation between neuroleptic-
induced increase of β -endorphin serum
level and therapeutic efficacy in
schizophrenia
Brit. J. Psychiat. 144 (1984) S. 651 - 653
- (87) **Nadelson, T.:**
The psychiatrist in the surgical
intensive care unit
Arch. Surg. 111 (1976) S. 113 - 117
- (88) **Nedopil, N., R  ther, E.:**
Effects of the synthetic analogue of
methionine enkephalin FK 33 - 824 on
psychotic symptoms
Pharmakopsychiatr. Neuropsychopharmakol. 12/3
(1979) S. 277 - 280
- (89) **Ojeda, S.R., Harms, P.G., Mc Cann, S.M.:**
Possible role of cyclic AMP and
prostaglandin E_1 in the dopaminergic
control of prolactin release
Endocrinology 95/6 (1974) S. 1694 - 1703
- (90) **Oyama, T., Jin, T., Yamaya, R., Ling, N.,
Guillemin, R.:**
Profound analgesic effects of beta-
endorphin in man
Lancet 1/8160 (1980) S. 122 - 124

- (91) Oyama, T., Matsuki, A., Taneichi, T.,
Ling, N., Guillemin, R.:
Beta-endorphin in obstetric analgesia
Am. J. Obstet. Gynecol 137/5 (1980)
S. 613 - 616
- (92) Patrick, R.L., Kirshner, N.:
Effect of stimulation on the levels of
tyrosine hydroxylase, dopamine beta-
hydroxylase and catecholamines in intact
and denervated rat adrenal glands
Mol. Pharmacol. 7 (1971) S. 87 - 96
- (93) Pert, C.B., Snyder, S.H.:
Opiate Receptor: demonstration in
nervous tissue
Sci. 179 (1973) S. 1011 - 1014
- (94) Pfefferbaum, A., Berger, P.A., Elliott, G.R.,
Tinklenberg, J.R., Kopell, B.S.,
Barchas, J.D., Li, C.H.:
Human EEG response to beta-endorphin
Psychiatry Res. 1 (1979) S. 83 - 88
- (95) Pickar, D., Cutler, N.R., Naber, D., Post, R.M.,
Pert, C.B., Bunney, W.E.Jr.:
Plasma opioid activity in manic-depressive
illness
Lancet 1/8174 (1980) S. 937

- (96) **Pickar, D., Cohen, M.R., Naber, D.,**
Cohen, R.M.:
Clinical studies of the endogenous
opioid system
Biological Psychiatry 17/11 (1982)
S. 1243 - 1276
- (97) **Pickworth, W.B., Sharpe, L.G.:**
EEG-behavioural dissociation after morphine
and cyclazocine-like drugs in the dog:
further evidence for two opiate receptors
Neuropharmacology 18/7 (1979) S. 617 - 622
- (98) **Pieringer, W., Reisner, H.:**
Psychopathologische Syndrome nach
Herzoperationen
Wien. Z. Nervenheilk. 28 (1970) S. 246 - 254
- (99) **Quinlan, D.M., Kimball, C.P., Osborne, F.:**
The experience of open-heart surgery IV
Arch. Gen. Psychiat. 31 (1974) S. 241 - 244
- (100) **Rabiner, C.J., Willner, A.E., Fishman, J.:**
Psychiatric complications following
coronary bypass surgery
J. Nerv. Ment. Dis. 160 (1975) S. 342 - 348

- (101) **Rimón, R., Lehtonen, J., Scheinin, T.M.:**
Psychiatric disturbances after cardiovascular surgery
Acta Psychiat. Scand. 203 (1968) S. 125 - 130
- (102) **Rimón, R., Terenius, L., Kampman, R.:**
Cerebrospinal fluid endorphins in schizophrenia
Acta Psychiat. Scand. 61/5 (1980) S. 395 - 400
- (103) **Rimón, R., Terenius, L., Averbuch, I., Belmaker, R.H.:**
High-dose haloperidol increases CSF opioid activity in patients with chronic schizophrenia
Pharmakopsychiatry 16 (1983) S. 9 - 12
- (104) **Risch, S.C.:**
 β -endorphin hypersecretion in depression: possible cholinergic mechanisms
Biol. Psychiatry 17/10 (1982) S. 1071 - 1079
- (105) **Rivier, C., Vale, W., Ling, N., Brown, M., Guillemin, R.:**
Stimulation in vivo of the secretion of prolactin and growth hormone by β -endorphin
Endocrinology 100 (1977) S. 238 - 241

- (106) **Ross, M., Berger, P.A., Goldstein, A.:**
Plasma beta-endorphin immunoreactivity
in schizophrenia
Science 205/4411 (1979) S. 1163 - 1164
- (107) **Rossier, J., French, E.D., Rivier, C.,
Ling, N., Guillemin, R., Bloom, F.E.:**
Foot-shock induced stress increases
beta-endorphin levels in blood but not
brain
Nature 270/5638 (1977) S. 618 - 620
- (108) **Rubinstein, D., Thomas, J.K.:**
Psychiatric findings in cardiotomy
patients
Am. J. Psychiat. 126 (1969) S. 360 - 368
- (109) **Sachar, E.J., Hellmann, L., Fukushima, D.K.,
Gallagher, T.F.:**
Cortisol production in depressiv illness
Arch. Gen. Psychiat. 23 (1970) S. 289 - 298
- (110) **Santagostino, A., Cocchi, D., Giagnoni, G.,
Gori, E., Muller, E., Ferri, S.:**
Some relationships between endorphins
and pituitary hormones
Adv. Biochem. Psychopharmacol. 18 (1978)
S. 175 - 181

- (111) Simon, E.J., Hiller, J.M., Edelman, I.:
Stereospecific binding of the potent
narcotic analgesic (3 H) Etorphine
to rat-brain homogenate
Proc. Natl. Acad. Sci. (USA) 70 (1973)
S. 1947 - 1949
- (112) Snyder, S.H.:
The opiate receptor and morphine-like
peptides in the brain
Am. J. Psychiatry 135/6 (1978) S. 645 - 652
- (113) Speidel, H., Dahme, B., Flemming, B.,
Götze, P., Huse-Kleinstoll, G.,
Meffert, H.J., Rodewald, G., Spehr, W.:
Psychosomatische Probleme in der
Herzchirurgie
Therapiewoche 28 (1978) S. 8191 - 8210
- (114) Speidel, H., Dahme, B., Flemming, B.,
Götze, P., Huse-Kleinstoll, G.,
Meffert, H.J., Rodewald, G.:
Psychische Störungen nach offenen
Herzoperationen
Nervenarzt 50 (1979) S. 85 - 91

(115) **Sveinsson, I.S.:**

Postoperative psychosis after heart
surgery

J. Thorac. Cardiovasc. Surg. 70 (1975)

S. 717 - 726

(116) **Terenius, L.:**

Charakteristics of the "receptor" for
the narcotic analgesics in synaptic
plasma membrane fractions from rat brain

Acta Pharmacol. Toxicol. 33 (1973)

S. 377 - 384

(117) **Terenius, L., Wahlström, A., Lindström, L.,**

Widerlöv, E.:

Increased CSF levels of endorphins in
chronic psychosis

Neurosci. Lett. 3 (1976) S. 157 - 162

(118) **Terenius, L.:**

Opioid peptides and opiates differ in
receptor selectivity

Psychoneuroendocrinology 2/1 (1977)

S. 53 - 58

- (119) **Terenius, L., Wahlström, A., Jonasson, L.:**
Endorphins in human cerebrospinal
fluid and their measurement
in Usdin, E., Bunney, W.E.Jr., Kline, N.S.
(Hrsg.):
Endorphins in Mental Health Research,
Macmillan Press, London (1979) S. 553 - 560
- (120) **Thoenen, H.:**
Induction of tyrosine hydroxylase in
peripheral and central adrenergic
neurons by cold exposure of rats
Naturwissenschaften 228 (1970) S. 861 - 862
- (121) **Tolis, G., Hickey, J., Guyda, H.:**
Effects of morphine on serum growth
hormone, cortisol, prolactin and
thyroid stimulating hormone in man
J. Clin. Endocrinol. Metab. 41/4
(1975) S. 797 - 800
- (122) **Torda, C.:**
Effects of recurrent postnatal
pain-related stressful events on
opiate receptor-endogenous ligand system
Psychoneuroendocrinology 3/1 (1978)
S. 85 - 91

- (123) **Vale, W., Spiess, J., Rivier, C.:**
Characterization of a 41-residue
bovine hypothalamic peptide that
stimulates secretion of corticotropin
and beta-endorphin
Science 213/4514 (1981) S. 1394 - 1397
- (124) **Verhoeven, W.M., van Praag, H.M.,**
van Ree, J.M., de Wied, D.:
Improvement of schizophrenic patients
treated with (des Tyr¹) - gamma-
endorphin (DT gamma E)
Arch. Gen. Psychiatry 36/3 (1979)
S. 294 - 298
- (125) **Volavka, J., Mallya, A., Baig, S.,**
Perez-Cruet, J.:
Naloxone in chronic schizophrenia
Sci. 196/4295 (1977) S. 1227 - 1228
- (126) **Wang, J.K., Nauss, L.A., Thomas, J.E.:**
Pain relief by intrathecally applied
morphine in man
Anesthesiology 50/2 (1979) S. 149 - 151

- (127) **Watson, S.J., Berger, P.A., Akil, H.,**
Mills, M.J., Barchas, J.D.:
Effects of naloxone on schizophrenia:
reduction in hallucinations in a
subpopulation of subjects
Science 201/4350 (1978) S. 73 - 76
- (128) **Watson, S.J., Akil, H., Berger, P.A.,**
Barchas, J.D.:
Some observations on the opiate
peptides and schizophrenia
Arch. Gen. Psychiatry 36/1 (1979)
S. 35 - 41
- (129) **Wiedemann, E., Saito, T., Linfoot, J.A.,**
Li, C.H.:
Specific radioimmunoassay of human beta-
endorphin in unextracted plasma
J. Clin. Endocrinol. Metab. 49/3 (1979)
S. 478 - 480
- (130) **Winkler, A.:**
Clinical and electroencephalographic
studies on the effects of mescaline,
N-allylnormorphine and morphine in man
J. Nerv. Ment. Dis. 120 (1954)
S. 157 - 175

Herrn Prof. Dr. med. Hanns Hippus und
Herrn Prof. Dr. med. Manfred Ackenheil danke
ich herzlich für die Überlassung
des interessanten Themas,
Herrn Dr. med. D. Naber für die tatkräftige
Unterstützung, die eingehende wissen-
schaftliche Beratung, die hilfreichen
Anregungen bei der Anfertigung
der Arbeit, sowie die jederzeit
freundliche Anteilnahme.

L E B E N S L A U F

Name: BÜCHLER, Alfred

geboren: 15. September 1952 in Heimertingen

Eltern: Franz Seraph Büchler
Rosina Büchler, geb. Haug

Schulbildung: 1958 - 1966 Volksschule Heimertingen
1966 - 1970 Feinmechanikerlehre
1968 - 1971 Berufsaufbauschule Memmingen
1971 - 1974 Staatl. Institut zur Erlangung
der Hochschulreife, Stuttgart

1974 Abitur

Bundeswehr: 1974 - 1976 Jabo G 34 Memmingen

Beruf: 1976 - 1978 Facharbeitertätigkeit

Studium: Ab WS 1978/79
Studium der Zahnheilkunde an der
Ludwig-Maximilian-Universität München

März 1980
Naturwissenschaftliche Vorprüfung für
Zahnärzte

April 1981
Zahnärztliche Vorprüfung

September 1983 - Februar 1984
Zahnärztliche Prüfung

**Assistenten-
zeit:** Seit März 1984 an der Poliklinik
für Zahnärztliche Prothetik,
Klinik und Poliklinik für
Zahn-, Mund- und Kieferkrankheiten
der Universität München

